



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 7017

BUENOS AIRES, 02 SEP 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017166-13-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELISIUM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto MARVIL 70 / ALENDRONATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ALENDRONATO 70 mg, autorizado por el Certificado N° 43.426.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96, 2349/97 y Circular N° 4/13.

Que a fojas 950 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1886/14.

R. F. /



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 7017

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 845 a 868, 880 a 903 y 915 a 938, e información para el paciente de fojas 869 a 879, 904 a 914 y 939 a 949, desglosando de fojas 845 a 868 y 869 a 879, para la Especialidad Medicinal denominada MARVIL 70 / ALENDRONATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ALENDRONATO 70 mg, propiedad de la firma ELISIUM S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 43.426 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-017166-13-9

DISPOSICIÓN N° 7017

CM
Rp.

Original



Proyecto de prospecto

MARVIL® 70

02 SEP 2015

7017

ALENDRONATO 70 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto de **MARVIL® 70** contiene:

Alendronato (como Alendronato monosódico trihidrato 91,37 mg)	70 mg
Excipientes:	
Cellactosa	193,58 mg
Croscarmelosa Sódica	9,00 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1,50 mg
Estearato de Magnesio	4,50 mg
Opadry YS-1 Blanco	2,99 mg
Opaglos AG	0,01 mg

ACCION TERAPEUTICA

Inhibidor específico no hormonal de la resorción ósea. Antiosteopénico y antiosteoporótico. Código ATC: M05B A04.

INDICACIONES

MARVIL® 70 está indicado en:

- Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.

MARVIL® 70, aumenta la masa ósea y reduce la incidencia de fracturas, inclusive las de cadera y columna (fracturas por compresión vertebral). La osteoporosis se puede confirmar por medio del hallazgo de masa ósea baja (al menos 2 desviaciones

Chm

ELISIUM S.A.
Dr. Jorge M. Suarez
APODERADO

Farm. ABILIO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISIUM S.A.



estándares por debajo de la media premenopáusicas) o mediante la presencia o antecedentes de fracturas por osteoporosis. (Ver acción farmacológica, *Farmacodinamia*).

- Tratamiento para aumentar la masa ósea en varones con osteoporosis.

ACCION FARMACOLOGICA

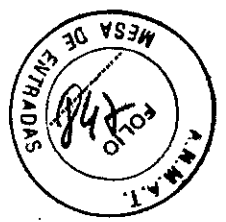
Mecanismo de Acción

La bibliografía describe para los estudios en animales el siguiente modo de acción: a nivel celular, el alendronato muestra localización preferencial por los sitios de resorción ósea, específicamente debajo de los osteoclastos. Los osteoclastos se adhieren normalmente a la superficie ósea pero carecen del borde plegado que es indicativo de la resorción activa. El alendronato no interfiere con el reclutamiento o acoplamiento de osteoclastos, pero inhibe su actividad. Los estudios en ratones sobre la localización de [³H] alendronato radioactivo en los huesos mostraron que la captación sobre las superficies osteoclásticas es aproximadamente 10 veces mayor que sobre las superficies osteoblásticas. Los huesos examinados 6 y 49 días después de la administración de [³H]alendronato en ratas y ratones, respectivamente, mostraron que el hueso normal se formó en el pico de alendronato, que fue incorporado en la matriz. Mientras se incorpora en la matriz ósea, el alendronato no es farmacológicamente activo. Por lo tanto, el alendronato debe administrarse continuamente para suprimir los osteoclastos en las superficies de resorción recientemente formadas. La histomorfometría en mandriles y ratas demostró que el tratamiento con alendronato reduce el recambio óseo (es decir la cantidad de sitios en los que el hueso es reconstruido). Además, la formación ósea excede la resorción ósea en estos sitios de reconstrucción, originando aumentos progresivos de masa ósea.

Amn

ELISUM S.A.
Dr. Jorge M. Suárez
APODERADO

Farm. FABIO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISUM S.A.



Farmacodinamia

El alendronato es un bisfosfonato que se une a la hidroxapatita ósea e inhibe, específicamente, la actividad de los osteoclastos, las células de resorción ósea. El alendronato reduce la resorción ósea sin ningún efecto directo en la formación ósea, aunque este último proceso se reduce, en última instancia, debido a que la resorción y formación ósea se combinan durante el recambio óseo.

Osteoporosis en mujeres postmenopáusicas

La osteoporosis se caracteriza por una masa ósea baja que ocasiona un mayor riesgo de fracturas. El diagnóstico puede confirmarse mediante el hallazgo de una masa ósea baja, evidencia de fractura por rayos X, antecedentes de fractura osteoporótica, o pérdida de altura o cifosis, indicativo de fractura vertebral (columna vertebral). La osteoporosis ocurre tanto en varones como en mujeres pero es más común entre las mujeres después de la menopausia, cuando el recambio óseo aumenta y el porcentaje de resorción ósea excede el de la formación ósea.

Los estudios de seguridad y eficacia de alendronato fueron realizados con distintos esquemas posológicos. Para proporcionar una información completa aquí se incluye a varios de ellos.

Las dosis orales de alendronato (5, 20 y 40 mg durante seis semanas) en mujeres postmenopáusicas produjeron cambios bioquímicos indicativos de una inhibición de la resorción ósea, dependiente de la dosis, que incluyeron disminuciones del calcio urinario y de los marcadores urinarios de la degradación del colágeno óseo (tales como deoxipiridinolina y los N-telopéptidos de enlaces cruzados del colágeno tipo I). Estos cambios bioquímicos volvieron a los valores basales en sólo tres semanas después de la discontinuación de la terapia con alendronato y no difirieron de los observados con el placebo después de 7 meses.

El tratamiento a largo plazo de la osteoporosis con alendronato 10 mg/día (hasta cinco años) redujo la excreción urinaria de los marcadores de resorción ósea,

Am

Dr. M. J. J. J. J. J.
Dr. M. J. J. J. J. J. J.
APODADO

Fernando A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISIUM S.A.



deoxipiridinolina y N-telopéptidos de enlaces cruzados del colágeno tipo I, en aproximadamente un 50% y 70%, respectivamente, hasta alcanzar niveles similares a los observados en mujeres postmenopáusicas sanas. Se observaron disminuciones similares en pacientes en estudios de prevención de la osteoporosis que recibieron alendronato 5 mg/día. La disminución en el porcentaje de resorción ósea indicada por estos marcadores fue evidente tan pronto como al mes, y tres a seis meses después alcanzó una meseta que se mantuvo durante todo el tratamiento con alendronato. En los estudios de tratamiento de la osteoporosis, alendronato 10 mg/día disminuyó los marcadores de la formación ósea, la osteocalcina y la fosfatasa alcalina específica del hueso, en aproximadamente un 50% y la fosfatasa alcalina sérica total en aproximadamente un 25 a 30%, hasta alcanzar una meseta después de 6 a 12 meses. En los estudios de prevención de la osteoporosis, alendronato 5 mg/día, disminuyó la osteocalcina y la fosfatasa alcalina sérica total en aproximadamente un 40% y 15%, respectivamente. Se observaron reducciones similares en el porcentaje de recambio óseo en mujeres postmenopáusicas durante estudios de un año de duración con la administración de alendronato 70 mg una vez por semana para el tratamiento de la osteoporosis y alendronato 35 mg una vez por semana para la prevención de la osteoporosis. Estos datos indican que el porcentaje de recambio óseo alcanzó un nuevo estado de equilibrio, a pesar del aumento progresivo en la cantidad total de alendronato depositado en el hueso.

En estudios de un año de duración con alendronato 35 y 70 mg administrado una vez por semana, se observaron reducciones similares en los meses 6 y 12. La reducción del fosfato sérico puede reflejar no sólo el equilibrio mineral óseo positivo debido al alendronato sino también una disminución en la reabsorción renal del fosfato.

Osteoporosis en el varón

El tratamiento de hombres con osteoporosis con alendronato 10 mg/día durante dos años redujo la excreción urinaria de N-telopéptidos de enlaces cruzados del colágeno

ELISIU S.A.
D. Jorge A. Suarez
APOC-R-00

Farm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISIU S.A.

mm



de tipo I en aproximadamente un 60% y redujo la fosfatasa alcalina específica del hueso en aproximadamente un 40%.

FARMACOCINETICA

Absorción

En la bibliografía publicada, se puede encontrar que en relación a una dosis intravenosa (IV) de referencia, la biodisponibilidad oral media del alendronato en mujeres fue del 0,64% con dosis que oscilan de 5 a 70 mg administradas después de un ayuno nocturno y dos horas antes de un desayuno estándar. La biodisponibilidad oral de alendronato 10 mg en varones (0,59%) fue similar a la de las mujeres cuando se administró después de un ayuno nocturno y dos horas antes del desayuno.

De acuerdo con un estudio que examina el efecto de sincronización de una comida sobre la biodisponibilidad del alendronato en 49 mujeres postmenopáusicas, la biodisponibilidad disminuye (en aproximadamente un 40%) cuando se administra 10 mg de alendronato ya sea media o una hora antes de un desayuno estándar, en comparación con la dosificación administrada dos horas antes de la ingesta de alimentos. En estudios publicados de tratamiento y prevención de la osteoporosis, el alendronato resultó eficaz cuando se administró por lo menos 30 minutos antes del desayuno.

La biodisponibilidad resulta insignificante independientemente de si el alendronato se administra con o hasta dos horas después de un desayuno estándar. La administración concomitante de alendronato con café o jugo de naranja reduce la biodisponibilidad en aproximadamente un 60%.

Se ha realizado un estudio de disolución y bioequivalencia con Marvil® 70 (test) en comparación con los comprimidos de alendronato 70 mg utilizados como referencia. Dicho estudio fue abierto, aleatorizado, con tratamientos cruzados, de dosis única en sujetos sanos. Se evaluó como parámetro, la cantidad total de alendronato eliminado a

ELISIUM S.A.
Dr. Jorge C. Suarez
APODERADO

AM



través de la orina a las 6 y 24 horas luego de su administración (UE_{6h} y UE_{24h}). Se demostró la disolución de más del 85% del componente activo en 15 minutos. El intervalo de confianza para la UE_{24h}, se situó entre el 72-122%. Si se realiza una evaluación de aquellos pacientes con metabolismo óseo estable, el intervalo de confianza se encuentra entre el 86 y el 137%, ambos parámetros que se consideran en rango de bioequivalencia.

Distribución

Estudios preclínicos (en ratas macho) muestran que el alendronato se distribuye transitoriamente a los tejidos blandos después de la administración IV de 1 mg/kg, pero se redistribuye rápidamente al hueso o se excreta en la orina. El volumen de distribución, a concentraciones plasmáticas estables medias es por lo menos 28 L en los seres humanos. Las concentraciones de la droga en el plasma después de dosis orales terapéuticas son demasiado bajas (menos de 5 ng/mL) para la detección analítica. La unión proteica en el plasma humano es de aproximadamente un 78%.

Metabolismo

No existe evidencia de que el alendronato sea metabolizado en los animales o en los seres humanos.

Excreción

Después de una dosis IV única de [¹⁴C] alendronato, aproximadamente el 50% de la radioactividad se excretó en la orina dentro de las 72 horas y se recuperó poca, o no se recuperó, radioactividad en las heces. Después de una dosis IV única de 10 mg, la depuración renal del alendronato fue de 71 ml/min (64, 78; intervalo de confianza [IC] del 90%) y la depuración sistémica no excedió los 200 ml/min. Las concentraciones plasmáticas disminuyeron en más del 95% dentro de las seis horas posteriores a la administración IV. Se calcula que la vida media terminal en los seres humanos excede los 10 años y probablemente refleje la liberación del alendronato del esqueleto. Sobre la base de lo expuesto anteriormente, se calcula que después de 10 años de

mm

ELISILUM S.A.
Dr. Jorge J. Suárez
APODERADO

Farm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISILUM S.A.



tratamiento oral con alendronato (10 mg por día) la cantidad de alendronato liberada diariamente del esqueleto es de aproximadamente un 25% de lo absorbido del tracto gastrointestinal.

Poblaciones Especiales

Población pediátrica. La biodisponibilidad oral del alendronato en niños es similar a la observada en adultos. Sin embargo, MARVIL® 70, no está indicado en niños (Ver PRECAUCIONES).

Sexo. La biodisponibilidad y la fracción de una dosis IV excretada en la orina fueron similares en varones y mujeres.

Población geriátrica. La biodisponibilidad y la disposición (excreción urinaria) fueron similares en los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes. No se requiere ningún ajuste de dosis en este grupo etéreo (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION).

Raza. No se han realizado estudios farmacocinéticos con diferencias de razas.

Insuficiencia renal. Los estudios preclínicos muestran que, en las ratas con falla renal, hay mayores cantidades de droga en el plasma, riñón, bazo y tibia. En los controles sanos, la droga que no se deposita en el hueso se excreta rápidamente en la orina. No se halló evidencia de saturación en la captación ósea después de una dosificación de tres semanas con dosis IV acumulativas de 35 mg/kg en ratas macho jóvenes. Si bien, no se dispone de información clínica, es probable que, al igual que en los animales, la eliminación del alendronato por vía renal se reduzca en pacientes con deterioro de la función renal. Por lo tanto, se podría esperar una acumulación un tanto mayor de alendronato en el hueso en pacientes con deterioro de la función renal.

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (*clearance* de creatinina de 35 a 60 ml/min). **Al igual que con otras formulaciones no se recomienda el uso de alendronato, en pacientes con**

Am

ELISUM S.A.
Dr. Jorge J. Suarez
APODERADO

Farm. FABIOLA MIKOWICZ
Director Técnico
ELISUM S.A.



7017
insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <35 ml/min) debido a la falta de experiencia con alendronato en la falla renal.

Insuficiencia hepática. Debido a que existe evidencia de que el alendronato no es metabolizado ni excretado en la bilis, no se llevaron a cabo estudios en pacientes con insuficiencia hepática. No es necesario un ajuste de la dosis.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

La dosis recomendada de MARVIL[®] 70, es de 1 comprimido, una vez a la semana. MARVIL[®] 70 debe ingerirse íntegramente y de una sola vez. MARVIL[®] 70 debe tomarse por lo menos media hora antes de la ingestión de la primer comida, bebida o medicamento del día, acompañado de un vaso con agua corriente potable, solamente (ver PRECAUCIONES, *Información para Pacientes*). Es probable que otras bebidas (incluyendo el agua mineral, té, café, leche, jugo de naranja), comidas y algunos medicamentos reduzcan la absorción del alendronato (ver PRECAUCIONES, *Interacciones Farmacológicas*). Para favorecer la llegada al estómago y por lo tanto reducir el potencial de irritación esofágica, MARVIL[®] 70, debe ingerirse al levantarse a la mañana, con un vaso lleno de agua corriente (no menos de 200 ml) y los pacientes no deben recostarse durante al menos 30 minutos y hasta después de su primera comida del día. MARVIL[®] 70, no debe tomarse al acostarse ni antes de levantarse por la mañana. Los comprimidos de MARVIL[®] 70, no deben masticarse ni triturarse, ni dejar que se disgreguen en la boca por el potencial riesgo de ulceración orofaríngea. No seguir estas instrucciones puede aumentar el riesgo de experiencias adversas esofágicas (ver ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES, *Información para Pacientes*).

En el caso de omitir la dosis semanal de MARVIL[®] 70, se debe tomar el comprimido en la mañana siguiente de haberlo recordado. No se deben tomar 2 dosis (comprimidos) el mismo día, pero se debe mantener el esquema de dosis de un comprimido semanal, en el día de la semana que se ha elegido, originalmente. Los pacientes deben recibir

MM
 ELIQUIM S.A.
 Dr. Jorge A. Suárez
 APODERADO

Farm. PABLO A. MINKOWICZ
 Director Técnico
 ELIQUIM S.A.



calcio y vitamina D suplementarios, si su ingesta dietaria es inadecuada (ver PRECAUCIONES, *General*).

No es necesario un ajuste de dosis para las personas de edad avanzada ni para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (*clearance* de creatinina de 35 a 60 ml/min). No se recomienda para pacientes con insuficiencia renal severa (*clearance* de creatinina <35 ml/min) debido a la falta de experiencia.

No se ha definido aún la duración del tratamiento. En el tratamiento de la osteoporosis, la seguridad y la eficacia del alendronato monosódico han sido establecidas según la información clínica disponible, que abarca un período de cuatro años. Los pacientes que reciben bifosfonatos deberían ser evaluados en forma regular, para verificar la necesidad de continuar con el tratamiento. Aquellos pacientes con un perfil de riesgo bajo de fractura, deben ser considerados para interrumpir la droga luego de 3 a 5 años de tratamiento. En el caso de suspensión del tratamiento, se debe analizar en forma periódica el riesgo de fractura del paciente.

CONTRAINDICACIONES

- Anormalidades del esófago que demoran el vaciado esofágico tales como la estenosis o acalasia.
- Incapacidad para mantenerse de pie o sentado erguido durante por lo menos 30 minutos.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.
- Hipocalcemia (ver PRECAUCIONES, *General*).

ADVERTENCIAS

MARVIL® 70, al igual que otros bifosfonatos, puede provocar irritación local de la mucosa gastrointestinal superior. En pacientes que recibieron tratamiento con alendronato se han registrado experiencias adversas, tales como esofagitis, úlceras y

Dr. Jorge A. Suárez
APODERADO

Farm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISUM S.A.



erosiones esofágicas, ocasionalmente con hemorragia y raramente seguidas por estenosis esofágica. Dado que en algunos casos estas experiencias han sido severas, los médicos deberán advertir a los pacientes que ante cualquier signo o síntoma que indique una posible reacción adversa esofágica (disfagia, odinofagia, dolor retroesternal o aparición de acidez o empeoramiento de la misma), deben suspender la administración de MARVIL® 70 y solicitar atención médica. Aparentemente, el riesgo de desarrollar efectos adversos esofágicos severos es mayor en aquellos pacientes que se recuestan después de tomar alendronato, que no logran ingerirlo con suficiente agua, o bien que continúan ingiriendo la droga posterior al desarrollo de síntomas indicativos de irritación esofágica. En consecuencia, es muy importante que el paciente cumpla con las instrucciones para la administración del producto. En aquellos pacientes que no puedan cumplir con las mismas debido a una incapacidad mental, se deberá realizar el tratamiento con alendronato bajo estricta supervisión.

Debido a los posibles efectos irritantes del alendronato sobre la mucosa del aparato gastrointestinal superior y a un posible empeoramiento de la enfermedad subyacente, se debe tener precaución al administrar MARVIL® 70 a pacientes con trastornos activos del aparato gastrointestinal superior tales como: disfagia, alteraciones esofágicas, gastritis, duodenitis o úlceras, o con antecedentes en el último año, de enfermedad gastrointestinal mayor como sangrado gastrointestinal activo, úlcera péptica, cirugía del tracto gastrointestinal superior u otras como piloroplastia. En pacientes con esófago de Barrett, debe realizarse un cuidadoso análisis, tras valorar beneficios y riesgos potenciales en forma individual antes de su indicación. Cáncer de Esófago: a la fecha existe información controvertida con respecto a la posibilidad de desarrollar cáncer de esófago en pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos orales, las anomalías persistentes de la mucosa esofágica en pacientes con esofagitis erosiva usualmente secundario a la administración inapropiada de bifosfonatos orales podría potencialmente conducir al desarrollo de cáncer.



Han ocurrido algunas notificaciones luego de la comercialización del producto, de úlceras gástricas y duodenales, en algunos casos severas y en otros con complicaciones. No se ha observado un incremento del riesgo en los estudios clínicos extensos.

Dolor músculo-esquelético

Luego de la comercialización del producto, ha sido notificado dolor severo y ocasionalmente incapacitante a nivel articular, óseo y/o muscular, en pacientes recibiendo bifosfonatos, incluyendo alendronato. Los síntomas varían en su aparición desde un día a varios meses luego del inicio del tratamiento. La mayoría de las afectadas fueron mujeres postmenopáusicas. Se debe interrumpir la administración si se presentan síntomas graves. En general, en la mayor parte de los pacientes los síntomas calman al discontinuar el tratamiento. Puede ocurrir recurrencia sintomática ante la reexposición con la misma droga u otro bifosfonato.

En ensayos clínicos controlados con placebo, la proporción de pacientes sintomáticos en ambos grupos fue similar.

Osteonecrosis de la mandíbula

Ha sido reportada osteonecrosis de mandíbula, generalmente asociada con extracción y/o infección local dental, frecuentemente con demora en la curación en pacientes que toman bifosfonatos. La mayoría de los casos reportados de bifosfonatos asociados a osteonecrosis han sido de pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos intravenoso, aunque algunos han ocurrido en pacientes con osteoporosis postmenopáusicas.

Debe tenerse en cuenta realizar antes de comenzar el tratamiento con bifosfonatos, un examen odontológico y otras conductas preventivas adecuadas, en pacientes con factores de riesgo. Los factores de riesgo conocidos para la osteonecrosis incluyen: procedimientos odontológicos invasivos (extracción dentaria, implantes, cirugía), diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes (Ej. quimioterapia, radioterapia, corticoesteroides), mala higiene bucal y trastornos comórbidos (Ej. Enfermedad dental

Dr. Jorge A. S. Arellano
APODERADO

Am



pre-existente, anemia, coagulopatía, infección). El riesgo podría incrementarse con el tiempo de exposición a los bifosfonatos.

Los pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula mientras se encuentren bajo una terapia con bifosfonatos deberían recibir atención de un Cirujano Dental. La cirugía dental puede exacerbar la situación. La interrupción del tratamiento con bifosfonatos debe ser considerada según la valoración de riesgos y beneficios en forma individual.

En aquellos casos donde se requiera realizar procedimientos dentales invasivos, la interrupción del tratamiento con bifosfonatos podría reducir en algunos casos, el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula. La opinión clínica del médico tratante y/o del cirujano dental debería guiar el plan a seguir en cada paciente basado en la valoración de los riesgos y beneficios individuales.

Fracturas atípicas subtrocantéreas y diafisarias del fémur

En algunos pacientes tratados con bifosfonatos se han informado fracturas atípicas, de baja energía o por traumatismo de bajo impacto, de la diáfisis femoral. Estas fracturas pueden ocurrir en cualquier porción de la diáfisis del fémur, desde justo por debajo del trocánter menor hasta el área supracondílea; tienen orientación transversal o son cortas y oblicuas y no hay evidencia de pulverización. No se ha establecido una relación causal, ya que estas fracturas también ocurren en pacientes osteoporóticos que no han sido tratados con bifosfonatos.

Las fracturas atípicas del fémur pueden ser bilaterales y comúnmente ocurren sin que haya impacto o luego de un impacto mínimo en el área afectada. Muchos pacientes refieren dolor prodrómico en el área afectada, que generalmente se presenta como un dolor sordo en el muslo semanas a meses antes de que ocurra una fractura completa. Algunos reportes notan que los pacientes afectados también estaban bajo tratamiento con glucocorticoides al momento de producirse de la fractura.

AMM

ELIUM S.A.
Dr. Jorge A. Suárez
APODERADO

PS

Farm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELIUM S.A.

2017



En todo paciente con antecedente de exposición a bifosfonatos que presente dolor en el muslo o en la ingle, debe sospecharse una fractura atípica y debe realizarse una evaluación para descartar fractura de fémur. Los pacientes con fracturas atípicas también deben ser examinados para verificar si hay signos o síntomas de fractura en el miembro contralateral. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con bifosfonatos hasta que los riesgos y beneficios puedan ser evaluados en forma individual.

PRECAUCIONES

Deben considerarse las causas de la osteoporosis que no sean la deficiencia de estrógenos, edad y uso de glucocorticoides. La hipocalcemia debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con alendronato (ver CONTRAINDICACIONES).

Otros trastornos que afectan el metabolismo mineral (tales como la deficiencia de la vitamina D y/o el hipoparatiroidismo) también deben ser tratados de manera efectiva. En pacientes con estas condiciones, el calcio sérico y los síntomas de hipocalcemia deben monitorearse durante la terapia con alendronato.

Presumiblemente debido a los efectos de alendronato sobre el aumento mineral óseo, se pueden presentar pequeñas disminuciones asintomáticas de calcio y fosfato sérico, especialmente en los pacientes con osteítis deformante, en quienes el índice de recambio óseo previo al tratamiento puede ser muy elevado y en pacientes que reciben glucocorticoides en quienes la absorción de calcio puede ser menor.

El hecho de asegurar una ingesta adecuada de calcio y vitamina D es especialmente importante en los pacientes con osteítis deformante y en pacientes que reciben glucocorticoides.

Insuficiencia Renal

MM

Dr. Augusto S. J. J. J.
APODERADO

Farm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISA M. S.A.



No se recomienda el uso de alendronato en los pacientes con insuficiencia renal severa (*clearance* de creatinina <35 mL/min). (Ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION).

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. No deben tomar este medicamento los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, intolerancia a la lactasa Lapp o absorción insuficiente de glucosa-galactosa.

Interacciones farmacológicas

La ranitidina intravenosa demostró duplicar la biodisponibilidad del alendronato oral. Se desconoce la relevancia clínica de esta mayor biodisponibilidad y si ocurrirán aumentos similares en pacientes a los que se les administran antagonistas orales H₂ u otras formulaciones.

En pacientes sanos, la prednisona oral (20 mg tres veces por día durante cinco días) no produjo un cambio clínicamente significativo en la biodisponibilidad oral del alendronato (un aumento medio que oscila del 20 al 44%).

Los productos que contienen calcio y otros cationes multivalentes probablemente interfieran con la absorción del alendronato.

Suplementos de calcio/Antiácidos

Es probable que los suplementos de calcio, los antiácidos y algunos medicamentos orales interfieran con la absorción de alendronato. Por lo tanto, los pacientes deben esperar por lo menos media hora después de tomar alendronato antes de tomar cualquier otro medicamento oral.

Aspirina

En los estudios clínicos publicados, la incidencia de los eventos adversos gastrointestinales superiores aumentó en los pacientes que habían recibido

mm

ELSIUM S.A.
Dr. Jorge A. Suarez
APODEADO

Farm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELSIUM S.A.



tratamiento concomitante con dosis diarias de alendronato superiores a los 10 mg y productos que contenían aspirina.

Drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs)

El alendronato puede administrarse en pacientes que toman AINEs. En un estudio clínico controlado de 3 años de duración (n=2027) durante el cual la mayoría de los pacientes recibieron AINEs concomitantemente con alendronato, la incidencia de eventos adversos gastrointestinales superiores fue similar en los pacientes que tomaron alendronato 5 ó 10 mg/día en comparación con los que tomaron placebo. No obstante, dado que el uso de AINEs se asocia con la irritación gastrointestinal, se debe actuar con precaución durante el uso concomitante con alendronato.

En ensayos clínicos, las pacientes que recibieron alendronato y estrógenos (intravaginales, trasdérmicos u orales) no presentaron reacciones atribuidas a su uso concomitante.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastornos de la Fertilidad

Los adenomas de la glándula de Harderian (una glándula retroorbital que no está presente en los seres humanos) aumentaron en ratones hembra con dosis altas (p=0,003) en un estudio sobre carcinogenicidad oral de 92 semanas de duración con dosis de alendronato de 1, 3 y 10 mg/kg/día (machos) o 1, 2 y 5 mg/kg/día (hembras). Estas dosis son equivalentes a 0,1 – 1 vez una dosis máxima diaria recomendada de 40 mg (osteítis deformante) sobre la base del área de la superficie mg/m². Se desconoce la importancia de este hallazgo en humanos.

Los adenomas de las células parafoliculares (tiroides) aumentaron en ratas macho con altas dosis (p=0,003) en un estudio de carcinogenicidad oral de 2 años de duración con dosis de 1 y 3,75 mg/kg del peso corporal.

Estas dosis son equivalentes a 0,3 y 1 veces la dosis diaria humana de 40 mg basada sobre el área de la superficie mg/m². Se desconoce la importancia de este hallazgo en humanos.

ELISIUM S.A.
Dr. Jorge A. Suarez
APODERADO



El alendronato no resultó genotóxico en el ensayo *in vitro* sobre mutagénesis microbiana con y sin activación metabólica, en un ensayo *in vitro* sobre mutagénesis celular en mamíferos, en un ensayo *in vitro* de elución alcalina en hepatocitos de ratas y en un ensayo de aberración cromosómica *in vivo* en ratones. Un ensayo *in vitro* de aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino, sin embargo, arrojó resultados inciertos.

El alendronato no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad (tanto en machos como en hembras) en ratas tratadas con dosis orales de hasta 5 mg/kg/día (1 vez la dosis diaria humana de 40 mg basada sobre el área de la superficie mg/m²).

Embarazo

Los estudios de reproducción llevados a cabo en ratas mostraron una disminución en la sobrevivencia posterior al implante con 2 mg/kg/día y redujeron el aumento del peso corporal en crías normales con 1 mg/kg/día. Los sitios de osificación fetal incompleta aumentaron en forma significativa desde el punto de vista estadístico en ratas comenzando con 10 mg/kg/día en las vértebras (cervicales, torácicas y lumbares), el cráneo y los huesos del esternón. Las dosis que se mencionaron anteriormente oscilaron entre 0,26 veces (1 mg/kg) y 2,6 veces la dosis máxima diaria recomendada (10 mg/kg) de 40 mg (osteítis deformante) sobre la base del área de la superficie mg/m². No se observaron efectos fetales similares con conejas gestantes cuando se trataron con dosis de hasta 35 mg/kg/día (10,3 veces una dosis diaria de 40 mg en humanos sobre la base del área de la superficie mg/m²).

Tanto el calcio total como el calcio ionizado disminuyeron en las ratas gestantes con 15 mg/kg/día (3,9 veces una dosis diaria de 40 mg en humanos sobre la base del área de la superficie mg/m²) dando como resultado demoras y fallas en el alumbramiento. Se produjo el alumbramiento prolongado debido a la hipocalcemia materna ocurrida en ratas con dosis bajas de 0,5 mg/kg/día (0,13 veces una dosis diaria de 40 mg en humanos sobre la base del área de la superficie mg/m²) cuando las ratas fueron

ELISUM S.A.
Dr. Jorge J. Suarez
APODERADO

Farm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISUM S.A.

mm



tratadas antes del apareamiento hasta la gestación. La toxicidad materna (muertes por embarazo tardío) se produjo en ratas hembra tratadas con 15 mg/kg/día durante períodos variables de tiempo que oscilaron solamente entre el tratamiento durante el período previo al apareamiento hasta el tratamiento durante la gestación temprana, media o tardía; estas muertes disminuyeron pero no se eliminaron con la interrupción del tratamiento. El suplemento de calcio administrado ya sea en el agua para beber o por medio de una minibomba no pudo mejorar la hipocalcemia ni evitar las muertes maternas y neonatales debido a las demoras en el alumbramiento. El suplemento de calcio administrado por vía intravenosa evitó las muertes maternas pero no las muertes fetales.

Los bifosfonatos se incorporan en la matriz ósea, desde la cual se liberan gradualmente durante un período de años. La cantidad de bifosfonatos incorporada en el hueso adulto, y por lo tanto la cantidad disponible para su posterior liberación en la circulación, está directamente relacionada con la dosis y la duración del uso de bifosfonatos. No existen datos sobre el riesgo fetal en humanos. Sin embargo, existe un riesgo teórico de daño fetal, predominantemente esquelético, si una mujer queda embarazada después de terminar un ciclo de tratamiento con bifosfonatos. No se ha estudiado el impacto de las variables sobre el riesgo tales como el tiempo entre el cese del tratamiento con bifosfonatos hasta la concepción, el bisfosfonato utilizado en particular y la vía de administración (intravenosa vs. oral).

No existen estudios realizados en mujeres embarazadas. No debe ser utilizado durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si el alendronato se excreta a través de la leche materna. No debe ser utilizado durante el amamantamiento.

Uso pediátrico

AMM

ELISUM S.A.
Dr. Jorge A. Suarez
APODERADO

Farm. FALTA A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISUM S.A.



En un pequeño número de pacientes menores de 18 años de edad, con osteogénesis imperfecta, el alendronato ha sido estudiado con resultados insuficientes para recomendar su utilización. No está indicado en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

De los pacientes que recibieron alendronato en el Ensayo de Intervención de Fracturas (FIT), el 71% (n=2302) fueron ≥ 65 años de edad y el 17% (n=550) fueron ≥ 75 años de edad. De los pacientes que recibieron alendronato en estudios en los Estados Unidos y multinacional sobre tratamientos de osteoporosis en mujeres, en el estudio sobre osteoporosis en hombres, en los estudios sobre osteoporosis inducida por glucocorticoides y en los estudios de osteítis deformante (Enfermedad de Paget), el 45%, el 50%, el 37% y el 70% respectivamente, se observaron entre pacientes de 65 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en la eficacia y seguridad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad en algunos pacientes mayores.

Habilidad para conducir vehículos

No se han realizado estudios sobre habilidad para conducir vehículos. Sin embargo, algunos efectos adversos que han ocurrido con alendronato podrían afectar la habilidad para conducir máquinas. La respuesta al alendronato puede variar en cada paciente.

REACCIONES ADVERSAS

Estudios clínicos

Tratamiento de la osteoporosis

Mujeres postmenopáusicas

En un ensayo clínico realizado en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, de un año de duración, la evaluación de seguridad global de alendronato 70 mg una vez por

Mm

semana en comprimidos (n= 519) y alendronato 10 mg diarios (n=370) arrojó resultados similares.

En dos estudios de tres años de duración, en mujeres postmenopáusicas recibiendo alendronato 10 mg (n=196) o placebo (n=397), la seguridad global de alendronato 10 mg día resultó similar al grupo placebo.

Las experiencias adversas consideradas por los investigadores como posible, probable o definitivamente relacionadas con la droga en $\geq 1\%$ de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento se presentan en la tabla siguiente.

Estudios de tratamiento para osteoporosis en mujeres postmenopáusicas

Experiencias adversas consideradas posible, probable o definitivamente relacionadas con la droga por los investigadores e informadas en $>1\%$ de los pacientes

	Estudio de un año de duración		Estudio de tres años de duración	
	Alendronato 70 mg una vez por semana (n=519) %	Alendronato 10 mg diarios (n=370) %	Alendronato 10 mg diarios (n=196) %	Placebo (n=397) %
Gastrointestinales				
Dolor abdominal	3.7	3	6.6	4.8
Dispepsia	2.7	2.2	3.6	3.5
Regurgitación ácida	1.9	2.4	2	4.3
Náuseas	1.9	2.4	3.6	4
Distensión abdominal	1	1.4	1	0.8
Constipación	0.8	1.6	3.1	1.8
Diarrea	0.6	0.5	3.1	1.8





Disfagia	0.4	0.5	1	0
Flatulencias	0.4	1.6	2.6	0.5
Gastritis	0.2	1.1	0.5	1.3
Úlcera gástrica	0	1.1	0	0
Úlcera esofágica	0	0	1.5	0
Musculoesquelético				
Dolor musculoesquelético (hueso, músculo y articulación)	2.9	3.2	4.1	2.5
Calambres	0.2	1.1	0	1
Neurológico				
Cefalea	0.4	0.3	2.6	1.5

Osteoporosis en Hombres

En dos ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, multicéntricos en hombres (un estudio de dos años de alendronato 10 mg por día y otro de un año de alendronato 70 mg semanal) la tasa de discontinuación por la presencia de eventos adversos fue de 2.7% (alendronato 10 mg/d) y de 10.5% para el placebo, y de 6.4% (alendronato 70 mg semanal) y de 8.6% para el placebo.

Estudios de tratamiento para osteoporosis en hombres

Experiencias adversas consideradas posible, probable o definitivamente relacionadas con la droga por los investigadores e informadas en una frecuencia igual o >2% de los pacientes

	Estudio de dos años		Estudio de un año	
	Alendronato	Placebo	Alendronato	Placebo

Am



	10 mg/d (n=146) %	(n=95) %	semanal 70 mg (n=109) %	(n=58) %
Gastrointestinal				
Regurgitación ácida	4.1	3.2	0	0
Flatulencias	4.1	1.1	0	0
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	0.7	3.2	2.8	0
Dispepsia	3.4	0	2.8	1.7
Diarrea	1.4	1.1	2.8	0
Dolor abdominal	2.1	1.1	0.9	3.4
Náuseas	2.1	0	0	0

Hallazgos de Pruebas de Laboratorio

En estudios a doble ciego, multicéntricos, controlados con placebo, se observaron disminuciones asintomáticas, leves y transitorias en calcio y fosfato séricos en aproximadamente el 18 y 10%, respectivamente, de pacientes que tomaron alendronato vs. aproximadamente el 12 y 3% de quienes tomaron placebo. Sin embargo, las incidencias en las disminuciones en el calcio sérico a <8 mg/dl (2 mM) y fosfato sérico a ≤ 2 mg/dl (0,65 mM) fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

Experiencia Fase IV

Se han informado las siguientes reacciones adversas en el uso posterior a la comercialización:

A nivel sistémico: reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria y con poca frecuencia angioedema. Se informaron síntomas transitorios de mialgia, malestar y con poca frecuencia fiebre con alendronato, por lo general en asociación con el inicio del

ELIUM S.A.
Dr. Jorge A. Suárez
APODERADO

Farm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELIUM S.A.



tratamiento. Con poca frecuencia, ocurrió hipocalcemia sintomática, por lo general asociación con condiciones predisponentes. Edema periférico.

Gastrointestinales: esofagitis, erosiones esofágicas, úlceras esofágicas, con poca frecuencia estenosis o perforación esofágica y ulceración orofaríngea. También se informaron úlceras gástricas o duodenales, algunas severas y con complicaciones (ver ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES, *Información para Pacientes*, POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION).

Raramente se ha informado osteonecrosis localizada de la mandíbula, generalmente asociada con extracción dental y/o infección local, a menudo con retraso en la curación (ver ADVERTENCIAS).

Músculoesqueléticas: dolor de los huesos, las articulaciones y/o los músculos, ocasionalmente severo y raramente incapacitante, inflamación articular. *Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (ver ADVERTENCIAS).

Sistema Nervioso: mareos y vértigo.

Respiratorio: exacerbación de asma bronquial.

Piel: rash (ocasionalmente con fotosensibilidad), prurito, alopecia, con poca frecuencia reacciones dérmicas severas, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Órganos de Sentidos: con poca frecuencia uveítis, en raras ocasiones escleritis o epiescleritis.

Otros: linfopenia, síntomas pseudo gripales.

SOBREDOSIFICACION

Se observó una letalidad significativa después de dosis orales únicas en ratas y ratones hembra con dosis de 552 mg/kg (3256 mg/m²) y 966 mg/kg (2898 mg/m²), respectivamente. En machos, estos valores fueron ligeramente mayores, 626 y 1280

CM

EMISIUM S.A.
Dr. Jorge A. Suarez
APODERADO

Farm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
EMISIUM S.A.



mg/kg, respectivamente. No hubo letalidad en perros con dosis orales de hasta 200 mg/kg (4000 mg/m²).

No se encuentra disponible información específica para el tratamiento de la sobredosis. Puede ocurrir hipocalcemia, hipofosfatemia y eventos adversos gastrointestinales superiores, tales como un malestar estomacal, acidez, esofagitis, gastritis o úlcera por una sobredosis por vía oral. Se debe administrar leche o antiácidos para unirse al alendronato. Debido al riesgo de irritación gastroesofágica, no se debe inducir el vómito y el paciente debe permanecer erguido.

No sería beneficiosa la diálisis.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.*

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosis: luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valorización del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate.

PRESENTACIONES

MARVIL® 70: Se presenta en envases conteniendo 1, 2, 4, 8 y 12 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Comprimidos: Mantener a temperatura ambiente (15°C a 30°C).

ELISUM S.A.
Jr. Jorge B. Suarez
APODOYADO

Farm. PABLA A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISUM S.A.

Cam

Original

7017



"MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ELISIUM S.A.

**Marvil® 70 comprimidos recubiertos se elabora en Darwin 429, C1414CUI,
C.A.B.A.**

Director Técnico: Pablo Minkowicz, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 43.426

Fecha de última revisión: __/__/__

ELISIUM S.A.
Dr. Jorge Suarez
APC 2000

Farm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISIUM S.A.

C.M.M

7017



INFORMACION PARA EL PACIENTE

MARVIL® 70

ALENDRONATO 70 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto de **MARVIL® 70** contiene:

Alendronato (como Alendronato monosódico trihidrato 91,37 mg)	70 mg
Excipientes:	
Cellactosa	193,58 mg
Croscarmelosa Sódica	9,00 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1,50 mg
Estearato de Magnesio	4,50 mg
Opadry YS-1 Blanco	2,99 mg
Opaglos AG	0,01 mg

Información general

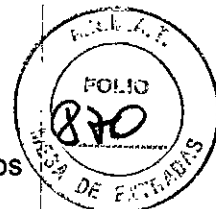
Es recomendable leer este prospecto interno para pacientes, antes de comenzar el tratamiento con MARVIL® 70 y leerlo nuevamente cada vez que se renueve la prescripción.

Se sugiere tomar suplementos de calcio y vitamina D, en caso de ser inadecuada la ingesta en la dieta, (consultar a su Médico). El ejercicio con soporte de peso debe considerarse en forma conjunta con la modificación de ciertos hábitos, tales como el

mm

[Signature]
Dr. Jorge I. Suarez
APOCRADO

Farm. F. ABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISUM S.A.
[Signature]



consumo de tabaco y/o el consumo excesivo de alcohol, en caso de que existan estos factores.

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

Usted no debe tomar MARVIL® 70 en los siguientes casos:

- Si tiene problemas en su esófago (el esófago es la parte del tubo digestivo que conecta la boca con el estómago)
- Si se encuentra embarazada.
- Si no puede estar parado o sentado en posición recta por lo menos por 30 minutos.
- Si se encuentra dando el pecho a su bebé.
- Si su médico le ha dicho que tiene niveles de calcio en sangre bajos.
- Si es niño o adolescente.
- Si es alérgico a MARVIL® 70 o es alérgico a alguno de los componentes del medicamento.

Es importante que antes de tomar MARVIL® 70, le comente a su médico:

- Si tiene alergias.
- Si tiene problemas al tragar.
- Si tiene problemas de esófago, estómago o digestivos.
- Si su médico le ha dicho que tiene esófago de Barrett (una lesión con cambios en las células del sector bajo del esófago).
- Si tiene problemas con sus encías.
- Si planea realizar una extracción dental.
- Si tiene bajo nivel de calcio en la sangre.
- Si tiene problemas renales.
- Si tiene intolerancia a ciertos azúcares (lactosa).

MM

ELISUM S.A.
Dr. Jorge A. Suarez
APODERADO

Farm. PABLO A. MINIKOWICZ
Director Técnico
ELISUM S.A.



Su médico le recomendará antes de comenzar el tratamiento un examen odontológico si usted padece algunas de las siguientes condiciones:

- Si está en tratamiento con quimioterapia o radioterapia.
- Si está tomando corticosteroides (como prednisona o dexametasona).
- Si tiene cáncer.
- Si tiene escasa o mala higiene dental, o enfermedad en las encías.
- Si no realiza un cuidado dental periódico.

Es adecuado, continuar con el control odontológico durante el tratamiento, según la recomendación de su odontólogo.

Hable con su médico sobre los medicamentos que toma, vitaminas, suplementos ya sean prescritos o no por un profesional. Tenga una lista de todos los medicamentos que toma y no olvide llevarla cada vez que concurra a su médico. No olvide decirle a su médico si toma, especialmente, alguno de los siguientes:

- Antiácidos
- Aspirina
- Anti-inflamatorios no esteroideos

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

¿Cuánto, cuándo y cómo usarlo?

Tome MARVIL® 70, tal como su médico le ha dicho.

Instrucciones de uso

- ✓ La dosis es de 1 comprimido de 70 mg una vez por semana.
- ✓ Elija un día de la semana en el cual va a realizar la toma. Cada semana realizará la toma el mismo día.
- ✓ Cuando llegue el día de la semana elegido, tome un comprimido de MARVIL® 70 con el estómago vacío, luego de levantarse a la mañana y antes de tomar cualquier comida, bebida o medicamento.

mm

Jorge N. Suarez
APODERADO

Farm. PABLO MINKOWICZ
Director Técnico
ELISIUM S.A.



- ✓ No disuelva el comprimido en la boca. No lo mastique ni triture.
 - ✓ Luego de tomar el comprimido entero, tome no menos de 200 ml de agua corriente (de la canilla)
 - ✓ No beba agua mineral, café, té, jugo o leche.
- Después de tomar MARVIL® 70 espere por lo menos 30 minutos:
- Antes de acostarse. Puede permanecer sentado, parado o caminando.
 - Antes de ingerir su primera comida o bebida salvo que sea agua corriente.
 - Antes de tomar otros medicamentos, incluyendo antiácidos, calcio y otros suplementos o vitaminas.
- No se acueste hasta después de haber ingerido su primera comida del día.
- No tome MARVIL® 70 al acostarse o antes de levantarse a la mañana.
- En caso de no seguir estas instrucciones puede aumentar el riesgo de que se produzcan problemas esofágicos.
- En caso de desarrollar síntomas de enfermedad esofágica (tales como dificultad o dolor al tragar, dolor retroesternal o acidez nueva o empeoramiento de la ya existente) deje de tomar MARVIL® 70 y consulte con el Médico.

Olvido de dosis

- En caso de omitir tomar su dosis semanal de MARVIL® 70, no debe tomarla más tarde ese mismo día. Debe tomar la dosis la mañana siguiente de haberlo recordado. No debe tomar dos dosis el mismo día sino que debe volver a tomar una dosis una vez por semana, tal como estaba previsto en un principio, el día elegido.

Si ha tomado MARVIL® 70 en cantidades superiores a las recomendadas por error, consulte con su médico en forma inmediata, tome un vaso lleno de leche. No se acueste y no trate de vomitar.

Es importante que usted continúe tomando la medicación el tiempo que su médico se la indicado. Si tiene dudas o consultas, concurra a su médico.

Handwritten initials

ELISIUM S.A.
Dr. Jorge H. Suárez
APODERADO

Farm. PABLO A. MANKOWICZ
Director Técnico
ELISIUM S.A.



7017

EFFECTOS INDESEABLES

Como cualquier medicamento MARVIL® 70 puede provocar efectos indeseables.

Los efectos indeseables más frecuentes de MARVIL® 70 son:

Acidez

Diarrea

Dolor abdominal en la zona del estómago

Molestia estomacal

Constipación

Dolor en los huesos, articulaciones o músculos

Náuseas

MARVIL® 70 puede ocasionar efectos adversos serios, entre los cuales se encuentran:

-Problemas esofágicos. Algunas personas desarrollan problemas esofágicos (esófago: es la parte del tubo digestivo que conecta la garganta con el estómago), entre ellos se encuentra: irritación, úlceras del esófago que a veces pueden sangrar, inflamación. Es importante que tome MARVIL® 70, como su médico se lo ha indicado, para disminuir las posibilidades de tener problemas esofágicos (ver INSTRUCCIONES DE USO). En caso de desarrollar síntomas de enfermedad esofágica (tales como dificultad o dolor al tragar, dolor retroesternal o acidez nueva o empeoramiento de la ya existente) deje de tomar MARVIL® 70 y consulte con el Médico.

- Algunas personas que toman MARVIL® 70, desarrollan **dolor en los huesos, articulaciones y músculos.**

-Bajos niveles de calcio en sangre (hipocalcemia). MARVIL® 70 puede producir disminución de los niveles de calcio en la sangre. Esta alteración debe ser corregida antes de empezar a tomar MARVIL® 70, sino es probable que empeore durante el tratamiento. La mayoría de las personas que tienen bajos los niveles de calcio en sangre no tienen síntomas. Algunos desarrollan síntomas como: entumecimiento u hormigueo en los dedos, pies y alrededor de la boca, espasmos o calambres en los

mm

ELISUM S.A.
Dr. Jorge M. S. Jarek
APODERADO

Farm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISUM S.A.



músculos. Consulte con su médico si presenta alguno de estos síntomas de hipocalcemia.

Su médico podría prescribirle calcio y vitamina D. Estos medicamentos son útiles para ayudar a prevenir los niveles bajos de calcio en sangre. Es importante tomarlos como su médico le ha recomendado.

-Algunas personas han desarrollado inusuales **fracturas del hueso del muslo**. Los síntomas incluyen dolor inusual o nuevo en su cadera, ingle o muslo.

-**Problemas graves en la mandíbula (osteonecrosis)**. Su médico debe examinar su boca antes comenzar a tomar alendronato. Puede recomendarle consultar con su dentista antes de iniciar el tratamiento. Mantenga una buena higiene dental durante el mismo.

-Usted puede desarrollar reacciones alérgicas como urticaria, hinchazón de lengua, cara, o garganta. También se han presentado casos con empeoramiento de asma bronquial.

Dígale a su médico si tiene cualquier efecto indeseable que le molesta o que no desaparece.

Estos no son todos los efectos indeseable posibles de MARVIL® 70. Para obtener más información, consulte a su médico.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILICE EL MEDICAMENTO

Lea atentamente toda la información para el paciente, ya que se describen las precauciones a tener en cuenta antes del inicio y durante el tratamiento.

Handwritten mark

Handwritten signature
Dr. Jorge I. Suarez
APODERADO



Es importante que esté atento a la aparición de algún efecto indeseable y consulte a su médico a la brevedad.

Conducción de vehículos:

Durante el uso de este medicamento pueden ocurrir efectos indeseables que afecten su capacidad para conducir vehículos o máquinas. Usted puede presentar dolores severos en huesos, músculos y articulaciones, visión borrosa o mareos. Cada individuo puede presentar una respuesta diferente.

GUIA PARA CONOCER LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA Y SU TRATAMIENTO

Su médico le ha indicado MARVIL® 70 para tratar la pérdida de hueso, hecho que ocurre habitualmente a partir de la menopausia.

El alendronato ha sido elaborado por científicos especializados desde hace muchos años en el estudio del metabolismo del hueso y sus trastornos.

Esta guía le ayudará a entender qué es la osteoporosis y le proporcionará instrucciones útiles para obtener mejores resultados con el tratamiento. Consérvela junto con su envase de MARVIL® 70 y no dude en consultar con su médico si necesita mayor información.

¿QUE ES LA OSTEOPOROSIS?

La osteoporosis es una enfermedad que durante muchos años no produce síntomas, es silenciosa, causada por la pérdida de los componentes de los huesos, provocando un lento y progresivo aumento de su fragilidad. Ello favorece que el hueso se quiebre, ya sea espontáneamente o como consecuencia de traumatismos mínimos. Esto sucede comúnmente en los huesos de la columna vertebral, la cadera y la muñeca.

Las pequeñas fracturas reiteradas de las vértebras ocasionan, con el transcurso de los años, la disminución de la estatura y el encorvamiento de la espalda.



Aunque la osteoporosis es cuatro veces más frecuente en las mujeres, también afecta a los hombres.

OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA

Hoy se sabe que los huesos presentan una actividad de continuo recambio. Con el transcurso de los años, estos se renuevan prácticamente en su totalidad para eliminar las sustancias (material) de desecho o viejas (proceso de resorción), reemplazándola por otras nuevas (proceso de formación). Este proceso permite que el esqueleto se adapte continuamente a las necesidades y a la actividad de cada persona.

Durante el desarrollo y crecimiento del ser humano (primeras etapas de la vida) la cantidad de hueso que se produce es mayor a la que se destruye, alcanzando su máxima densidad y dureza en la segunda década de la vida (20-25 años de edad). En las etapas posteriores en un individuo sano, hasta los 40 años, la formación y destrucción ósea se mantienen en equilibrio.

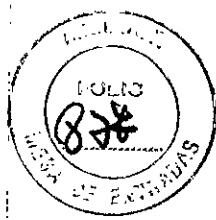
Después de esa edad, especialmente en el climaterio de la mujer, la pérdida ósea se acelera predominando sobre la formación, como consecuencia de la caída hasta la desaparición natural de las hormonas que producen los ovarios (estrógenos). Es así que a partir de la menopausia, el material que constituye los huesos comienza a hacerse menos denso y más frágil. Este proceso es muy lento, no da síntomas, hasta que se producen las fracturas que pueden ser pequeñas.

De cada 4 mujeres que están en el período de postmenopausia, 1 está en riesgo de sufrir fracturas.

La pérdida y el deterioro progresivo de los huesos pueden ser prevenidos, así como también pueden tratarse aún si la osteoporosis ya ha ocurrido. Las medidas de intervención pueden hacerles recuperar su fortaleza y evitar la progresión de la enfermedad.

ELISIUM S.A.
Dr. Jorge J. Suarez
APODERADO

FARM. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISIUM S.A.



¿QUE FACTORES PUEDEN AUMENTAR EL RIESGO DE PADECER OSTEOPOROSIS?

Se consideran factores de riesgo: la raza blanca, el bajo peso constitucional, la baja talla, los antecedentes familiares de osteoporosis (madre, hermanas, etc.), la dieta pobre en calcio, la vida sedentaria, el tabaquismo, el alcoholismo, etc. Algunos de estos factores de riesgo son evitables. Por otra parte, cuanto más precozmente se produce la menopausia (cese de las menstruaciones), más prematuramente se producirá el desbalance de la actividad ósea en favor de la pérdida de hueso, ya que ésta se inicia antes de lo habitual también. Hay que tener en cuenta que existen varias enfermedades que favorecen la pérdida de hueso y también ocasionan osteoporosis.

¿QUE PUEDE HACER MARVIL® 70 POR SUS HUESOS?

MARVIL® 70 ES UN MEDICAMENTO NO HORMONAL, INDICADO PARA TRATAR LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA.

En las investigaciones realizadas, se ha observado que después de un año de tratamiento, no sólo se detiene la pérdida de hueso, sino que se obtiene ganancia significativa de la masa ósea del esqueleto.

Gran parte de los pacientes con diagnóstico de osteoporosis que cumple el tratamiento con MARVIL® 70 de la manera indicada y por tiempo prolongado, podrá disminuir el riesgo de padecer fracturas por osteoporosis, especialmente en vértebras, muñeca y cadera, ante traumatismos mínimos, especialmente cuando el tratamiento es iniciado de manera temprana. También disminuye la posibilidad de reducir la estatura y el encorvamiento de la espalda. No obstante, para asegurar óptimos resultados, el tratamiento debe ser complementado con una alimentación rica en lácteos, cambios en los hábitos (reducir el consumo de tabaco y alcohol) y una actividad física acorde con su edad.

ms

ELIUM S.A.
Dr. Jorge Iv. Suarez
APODERADO

Firm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELIUM S.A.



¿QUE OTROS CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA PUEDEN SER FAVORABLES?

El ejercicio tiene una influencia favorable sobre la calidad de los huesos. Conviene evitar el sedentarismo, caminar regularmente (por lo menos 1 hora por día) y hacer gimnasia. En lo posible, sentarse, mantenerse de pie o correr, manteniendo erguida la espalda. Evitar las caídas y los golpes es muy importante. Tener cuidado con los pisos resbaladizos, en especial los del baño y la bañera. Las escaleras deben estar bien iluminadas y no debe dejarse objetos pequeños en el piso (juguetes, etc.). No utilizar elementos inseguros o inestables para alcanzar lugares elevados.

Es conveniente moderar el consumo de carnes, sal, alcohol, café y tabaco. Se recomienda beber unos 3/4 litros de leche por día, preferentemente descremada y consumir queso y yogurt, porque aportan calcio. La vitamina D es muy necesaria para el metabolismo del calcio; se la encuentra principalmente en el pescado y el hígado. La luz solar sobre la piel activa la vitamina D, para ello es suficiente pasear al aire libre de media a una hora por día, o tomar sol en forma moderada.

RECOMENDACION FINAL

Siguiendo las indicaciones del médico es posible prevenir, detener o revertir la osteoporosis postmenopáusicas. El conocimiento de que el tratamiento debe prolongarse por varios años le ayudará a cumplirlo.

Es necesaria la perseverancia y aguardar los resultados del tratamiento, ya que los huesos deben realizar su propio proceso de renovación.

Es importante consultar al médico con regularidad y adoptar un estilo de vida que le permita caminar en el futuro con el dorso erguido, para poder disfrutar plenamente de la vida.

Consulte a su médico

Dr. Jorge R. Suarez
APODERADO

Farm. PABLO A. MINYOWICZ
Director Técnico
ELISUM S.A.

Original

7017



RECORDATORIO

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

UNA CORRECTA INFORMACION ES PARTE DE LA CALIDAD DE UN MEDICAMENTO

MODO DE CONSERVACION

¿Dónde y cómo guardar el medicamento?

Conserve este medicamento entre 15° y 30°, en un recipiente bien cerrado.

Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento luego de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIONES

MARVIL® 70: Se presenta en envases conteniendo 1, 2, 4, 8 y 12 comprimidos recubiertos.

"MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ELISIUM S.A.

Marvil® 70 comprimidos recubiertos se elabora en Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A.

Director Técnico: Pablo Minkowicz, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 43.426

Fecha de última revisión: __/__/__

Dr. Jorge H. Suarez.
APODERADO

Farm. PABLO A. MINKOWICZ
Director Técnico
ELISIUM S.A.