

**FOSAMAX PLUS® 70/2800 Tabletas**  
**(alendronato sódico 70 mg/colecalciferol 2.800 UI)**

**I. CLASE TERAPÉUTICA**

FOSAMAX PLUS contiene alendronato sódico y colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>).

*Alendronato sódico*

Alendronato sódico es un bifosfonato que actúa como un inhibidor específico de la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Los bifosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato que se unen a la hidroxiapatita encontrada en el hueso.

*Colecalciferol*

Colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>) es un secosterol que es un precursor natural del calcitriol (1,25 dihidroxivitamina D<sub>3</sub>), hormona que regula el calcio.

**II. INDICACIONES**

FOSAMAX PLUS está indicado para:

- Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas para prevenir las fracturas y para ayudar a asegurar los requerimientos de vitamina D.
- Tratamiento de la osteoporosis en los hombres para prevenir las fracturas y para ayudar a asegurar los requerimientos de vitamina D.

**III. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

FOSAMAX PLUS se debe tomar por lo menos media hora antes del primer alimento, bebida o medicamento del día, y únicamente con un vaso lleno de agua pura. Otras bebidas (incluyendo el agua mineral), los alimentos y algunos medicamentos pueden disminuir su absorción (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Para favorecer la llegada del medicamento al estómago y reducir la posibilidad de irritación esofágica, FOSAMAX PLUS debe deglutirse únicamente con un vaso lleno de agua y los pacientes no deben recostarse por lo menos durante 30 minutos y sólo después de haber tomado el primer alimento del día. FOSAMAX PLUS no debe administrarse a la hora de acostarse o antes de levantarse en la mañana. La omisión de estas instrucciones puede favorecer la aparición de problemas esofágicos (ver PRECAUCIONES).

La dosificación recomendada es 1 tableta de 70 mg/2.800 U.I. una vez a la semana. No se ha determinado la duración óptima del uso. Todos los pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos requieren ser reevaluados periódicamente durante la terapia continua (ver ESTUDIOS CLÍNICOS).

Los pacientes deberían recibir suplementos de calcio y/o vitamina D si su ingesta es insuficiente (ver PRECAUCIONES). Los médicos deben considerar la ingesta de vitamina D obtenida de las vitaminas y los suplementos alimenticios. FOSAMAX PLUS (70 mg/2800 U.I.) proporciona una dosis semanal de 400 U.I. diarios de vitamina D, en 1 dosis única, 1 vez a la semana.

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosificación en los pacientes de edad avanzada o pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (depuración de creatinina de 35 a 60 mL/min.). FOSAMAX PLUS no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal más severa (depuración de creatinina <35 mL/min.) debido a la falta de experiencia.

#### IV. CONTRAINDICACIONES

- Anormalidades del esófago que retarden el vaciamiento esofágico, como constricción o aclasia.
- Incapacidad para mantenerse de pie o en posición sentada erguida por lo menos durante 30 minutos.
- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto.
- Hipocalcemia (ver PRECAUCIONES).

#### V. PRECAUCIONES

##### *Alendronato sódico*

FOSAMAX PLUS, como ocurre con otros productos que contienen bifosfonatos, FOSAMAX® PLUS puede causar irritación local en la mucosa gastrointestinal superior.

Se han reportado reacciones adversas esofágicas, tales como esofagitis, úlceras y erosiones esofágicas, raramente seguidas por constricción o perforación, en pacientes que reciben tratamiento con alendronato. En algunos casos dichas reacciones han sido serias y ha requerido hospitalización. Por ello, el médico debe estar pendiente de cualquier signo o síntoma que indique una posible reacción esofágica, y se debe indicar a los pacientes que suspendan FOSAMAX PLUS y busquen atención médica si presentan disfagia, odinofagia, dolor retrosternal, aparición o aumento de acidez gástrica.

El riesgo de experiencias adversas esofágicas severas pareciera ser mayor en los pacientes que se acuestan después de tomar FOSAMAX PLUS y/o que no se lo toman con un vaso lleno de agua pura y/o que siguen tomando FOSAMAX® PLUS a pesar de presentar síntomas que sugieren irritación esofágica. Por lo tanto, es muy importante proporcionar al paciente las instrucciones completas sobre cómo debe tomar FOSAMAX PLUS, y que el paciente las comprenda (ver DOSIFICACIÓN Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Aunque en los extensos estudios clínicos con alendronato no se observó un aumento del riesgo, ha habido raros reportes (post-comercialización) de úlcera gástrica y duodenal, algunos severos y con complicaciones.

Debido a los posibles efectos irritantes de alendronato sobre la mucosa gastrointestinal superior y a un posible empeoramiento de la enfermedad subyacente, se debe tener precaución al administrar FOSAMAX PLUS a los pacientes con trastornos gastrointestinales superiores activos, como disfagia, enfermedades esofágicas (incluyendo el conocido esófago de Barrett), gastritis, duodenitis o úlceras.

Para favorecer la llegada del medicamento al estómago y reducir la posibilidad de irritación esofágica, se debe indicar a los pacientes que tomen cada comprimido de FOSAMAX PLUS con un vaso lleno de agua y que no se recuesten ni tomen alimento por lo menos durante 30 minutos y hasta después de haber tomado el primer alimento del día. El paciente no debe masticar ni chupar el comprimido en la boca debido a la potencial ulceración de la orofaringe. Se debe indicar específicamente a los pacientes que no tomen FOSAMAX PLUS a la hora de acostarse o antes de levantarse en la mañana. Los pacientes deben ser específicamente instruidos que descuidar estas instrucciones puede aumentar el riesgo de problemas esofágicos. Se debe indicar a los pacientes que si presentan síntomas de trastorno esofágico (como dificultad o dolor al deglutir, dolor retroesternal, o aparición o aumento de acidez gástrica), deben dejar de tomar FOSAMAX PLUS y consultar a su médico.

La osteonecrosis localizada de la mandíbula (ONJ), generalmente asociada con extracción de piezas dentarias y/o infección local (incluyendo osteomielitis) con curación demorada, se ha reportado raramente con bifosfonatos orales (ver REACCIONES ADVERSAS, *Experiencia post-comercialización*). La mayoría de casos de ONJ asociada a bifosfonatos se han dado en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos por vía intravenosa. Los factores de riesgo conocidos para la ONJ incluyen diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes (por ejemplo, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, inhibidores de la angiogénesis), mala higiene oral, trastornos co-mórbidos (por ejemplo, enfermedad periodontal u otra enfermedad dental preexistente, anemia, coagulopatía, infección) y hábito de fumar. Los pacientes que desarrollan ONJ deben recibir un cuidado apropiado a través de un cirujano oral y debe considerarse la suspensión de la terapia con bifosfonatos en función de una evaluación beneficio/riesgo individual. Una cirugía dental puede exacerbar la condición.

Para los pacientes que requieren cirugía dental invasiva (por ejemplo, extracción dental, implantes dentales), la opinión clínica del especialista tratante y/o la del cirujano dental debe considerar en el programa el tratamiento con bifosfonatos, basado en la evaluación individual del riesgo/beneficio para cada paciente.

Se ha reportado dolor en los huesos, las articulaciones y/o los músculos en pacientes que tomaban bifosfonatos, estos síntomas han sido raramente severos y/o incapacitantes (ver REACCIONES ADVERSAS, *Experiencia post-comercialización*). El tiempo de inicio de los síntomas varía de un día a varios meses después de iniciar el tratamiento. La mayoría de los pacientes tienen alivio de los síntomas una vez que descontinúan el tratamiento. Un subgrupo tuvo síntomas recurrentes cuando se le re-administró el mismo medicamento u otro bifosfonato.

Fracturas de baja energía de la diáfisis femoral proximal y subtrocantérica han sido reportadas en un pequeño número de pacientes tratados con bifosfonatos a largo plazo (por lo general más de tres años). Algunas eran fracturas de estrés (algunas de las cuales fueron reportadas como fracturas por insuficiencia) que ocurrieron en ausencia de traumatismo aparente. Algunos pacientes experimentaron dolor prodromico en la zona afectada, a menudo asociado con características imagenológicas de fractura por estrés, semanas o meses antes de que ocurriera una fractura completa. Aproximadamente un tercio de estas fracturas eran bilaterales; por lo tanto, el fémur contralateral debe ser examinado en pacientes que han sufrido una fractura por estrés de la diáfisis femoral. Las fracturas por estrés con características clínicas similares también se han producido en pacientes no tratados con bifosfonatos. Los pacientes con sospechas de fracturas por estrés deben ser evaluados, incluyendo la evaluación de las causas conocidas y factores de riesgo (por ejemplo, mala absorción de vitamina D, deficiencia de vitamina D, uso de glucocorticoides, anterior fractura por estrés, artritis o fractura de extremidades inferiores, excesivo o aumento del ejercicio, diabetes mellitus, abuso crónico de alcohol) y recibir la atención ortopédica apropiada. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos en pacientes con fracturas por estrés, en espera de la evaluación del paciente, basada en la evaluación beneficio / riesgo individual.

Se debe indicar a los pacientes que si olvidan tomar una dosis de FOSAMAX PLUS, deben tomar una tableta a la mañana siguiente. No deben tomarse dos tabletas el mismo día, pero sí deben volver a tomar una tableta una vez a la semana en el día que originalmente habían seleccionado.

No se recomienda usar FOSAMAX PLUS en pacientes con depuración de creatinina <35 mL/min (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Se deben considerar otras causas de osteoporosis distintas de la deficiencia de estrógenos, el envejecimiento y el uso de glucocorticoides.

Antes de iniciar el tratamiento con FOSAMAX PLUS se debe corregir la hipocalcemia (ver CONTRAINDICACIONES). Otros trastornos del metabolismo mineral (como la deficiencia de vitamina D) también deben ser tratados efectivamente. En pacientes con esos trastornos, se deben vigilar los niveles séricos de calcio y los síntomas de hipocalcemia, durante el tratamiento con FOSAMAX PLUS.

Debido a los efectos positivos de alendronato sobre el aumento del mineral óseo, pueden producirse disminuciones pequeñas y asintomáticas del calcio y fosfato séricos.

#### *Colecalciferol*

La vitamina D<sub>3</sub> puede incrementar el grado de hipercalcemia y/o hipercalciuria cuando se administra a pacientes con enfermedades relacionadas con la sobreproducción descontrolada de calcitriol (por ejemplo, leucemia, linfoma, sarcoidosis). En estos pacientes, se deben vigilar los niveles séricos y urinarios de calcio.

Los pacientes con malabsorción pueden no absorber apropiadamente la vitamina D<sub>3</sub>.

El inicio y mantenimiento del tratamiento con alendronato debe ajustarse mediante inspecciones periódicas de los parámetros bioquímicos de recambio óseo. Deben efectuarse chequeos regulares de la presión sanguínea del tracto gastrointestinal y de los siguientes parámetros de laboratorio: fósforo, calcio sérico y fosfatasa alcalina.

#### **VI. EMBARAZO**

FOSAMAX PLUS no ha sido estudiado en mujeres embarazadas y no debe ser administrado a estas.

#### **VII. MADRES EN PERIODO DE LACTANCIA**

FOSAMAX PLUS no ha sido estudiado en mujeres que estén amamantando y no debe ser administrado a estas.

#### **VIII. USO PEDIATRICO**

FOSAMAX PLUS no ha sido estudiado en niños y no debe ser administrado a éstos.

#### **IX. USO EN PERSONAS DE EDAD AVANZADA**

En los estudios clínicos no hubo ninguna diferencia en la eficacia o la seguridad de FOSAMAX PLUS relacionada con la edad.

#### **X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

##### *Alendronato sódico*

Si se toman conjuntamente es posible que los suplementos de calcio, los antiácidos y otros medicamentos orales puedan interferir con la absorción del ácido alendrónico. Por lo tanto, después de tomar FOSAMAX PLUS los pacientes deben esperar por lo menos media hora antes de tomar cualquier otro medicamento oral.

No se prevé ninguna otra interacción farmacológica de importancia clínica.

El uso concomitante de terapia de reemplazo hormonal (TRH) (estrógenos ± progestina) y FOSAMAX<sup>TM</sup> (alendronato sódico) se evaluó en dos estudios clínicos de uno y dos años de duración en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. El uso combinado de FOSAMAX y TRH produjo aumentos mayores en la masa ósea, junto con una mayor disminución en la resorción

ósea, que lo observado con cada tratamiento por separado. En estos estudios, el perfil de tolerabilidad y seguridad de la combinación fue consistente con el de los tratamientos individuales (ver REACCIONES ADVERSAS, *Estudios Clínicos, Uso concomitante con estrógenos/terapia de reemplazo hormonal*).

No se realizaron estudios específicos de interacción farmacológica. FOSAMAX se utilizó en estudios de osteoporosis en hombres y mujeres postmenopáusicas con un amplio rango de medicamentos comúnmente prescritos sin evidencia de interacciones adversas clínicas.

Como el uso de AINEs está asociado con irritación gastrointestinal, se debe tener precaución durante el uso concomitante con alendronato.

#### *Colecalciferol*

La olestra, los aceites minerales, el orlistat y los secuestradores de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina, colestipol) pueden afectar la absorción de la vitamina D. Los anticonvulsivantes, la cimetidina y las tiazidas pueden incrementar el catabolismo de la vitamina D.

## **XI. EFECTOS ADVERSOS**

### Estudios Clínicos

#### FOSAMAX

En los estudios clínicos, FOSAMAX fue generalmente bien tolerado. En los estudios de hasta cinco años de duración los efectos colaterales fueron usualmente leves, en general no fue necesario discontinuar el tratamiento.

#### *Tratamiento de la osteoporosis*

##### *Mujeres posmenopáusicas*

En dos estudios multicéntricos (estadounidense y multinacional) de diseño prácticamente idéntico, de tres años de duración, controlados con placebo y doble-cego, los perfiles generales de seguridad de FOSAMAX 10 mg/día y placebo fueron similares. Los investigadores reportaron las siguientes reacciones adversas gastrointestinales superiores como posible, probable o definitivamente relacionadas con el medicamento en  $\geq 1\%$  de las pacientes tratadas con FOSAMAX 10 mg/día y con una incidencia mayor que en las que recibieron placebo: dolor abdominal (6,6% con FOSAMAX, 4,8% con placebo), dispepsia (3,6%, 3,5%), úlcera esofágica (1,5%, 0,0%), disfagia (1,0%, 0,0%) y distensión abdominal (1,0%, 0,8%).

Ha habido raros casos de erupción cutánea y eritema.

Además, los investigadores reportaron las siguientes reacciones adversas como posible, probable o definitivamente relacionadas con el medicamento en  $\geq 1\%$  de las pacientes tratadas con FOSAMAX 10 mg/día y con una incidencia mayor que en las que recibieron placebo: dolor músculo-esquelético ([hueso, músculo o articulación] 4,1% con FOSAMAX, 2,5% con placebo), estreñimiento (3,1%, 1,8%), diarrea (3,1%, 1,8%), flatulencia (2,6%, 0,5%) y cefalea (2,6%, 1,5%).

En la extensión de dos años de los estudios mencionados anteriormente (cuatro y cinco años de tratamiento), el perfil general de seguridad de FOSAMAX 10 mg/día fue similar al observado durante el periodo controlado con placebo de tres años de

duración. Además, la proporción de pacientes que suspendió el tratamiento con FOSAMAX 10 mg/día debido a cualquier efecto adverso fue similar al que se observó durante los primeros tres años del estudio.

En un estudio multicéntrico de un año de duración, doble-ciego, los perfiles de seguridad y tolerabilidad de FOSAMAX® 70 mg una vez a la semana (n=519) y FOSAMAX 10 mg diarios (n=370) fue similar. Los investigadores reportaron las siguientes reacciones adversas como posible, probable o definitivamente relacionadas con el medicamento en  $\geq 1\%$  de los pacientes de cada grupo de tratamiento: dolor abdominal (FOSAMAX 70 mg una vez a la semana, 3,7%; FOSAMAX 10 mg diarios, 3,0%); dolor músculo-esquelético ([hueso, músculo o articulación] 2,9%, 3,2%); dispepsia (2,7%, 2,2%); regurgitación ácida (1,9%, 2,4%); náusea (1,9%, 2,4%); distensión abdominal (1,0%, 1,4%); estreñimiento (0,8%, 1,6%); flatulencia (0,4%, 1,6%); calambres musculares (0,2%, 1,1%); gastritis (0,2%, 1,1%) y úlcera gástrica (0,0%, 1,1%).

#### *Hombres*

En dos estudios multicéntricos en hombres, doble-ciego, controlados con placebo (uno de dos años de duración con FOSAMAX 10 mg/día [n=146] y otro de un año de duración con FOSAMAX 70 mg una vez a la semana [n=109]), el perfil de seguridad de FOSAMAX fue generalmente similar al observado en las mujeres posmenopáusicas.

#### *Otros estudios en hombres y mujeres*

En un estudio endoscópico de 10 semanas en hombres y mujeres (n=277; edad promedio, 55 años), no se observó diferencia en las lesiones del tracto gastrointestinal superior entre FOSAMAX 70 mg una vez a la semana y placebo.

En un estudio adicional de un año de duración en hombres y mujeres (n=335; edad promedio, 50 años) los perfiles generales de seguridad y tolerabilidad de FOSAMAX 70 mg una vez a la semana y placebo fueron similares y no se observó diferencia entre hombres y mujeres.

En dos estudios de un año de duración en hombres y mujeres (n=477) que recibían glucocorticoides, se reportó melena en dos pacientes tratados con FOSAMAX 10 mg/día.

#### *Uso concomitante con estrógenos/terapia de reemplazo hormonal*

En dos estudios (de uno y dos años de duración) en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (total: n= 853), los perfiles de tolerabilidad y seguridad de FOSAMAX 10 mg una vez al día y estrógenos  $\pm$  progestina (n= 354) fueron consistentes con los de los tratamientos individuales.

#### **FOSAMAX PLUS**

En un estudio multinacional, doble-ciego, de quince semanas de duración, en mujeres posmenopáusicas (n=682) y hombres (n=35) con osteoporosis, el perfil de seguridad del tratamiento combinado de FOSAMAX PLUS (alendronato 70 mg/vitamina D<sub>3</sub> 2.800 U.I.) una vez a la semana fue similar al de FOSAMAX 70 mg una vez a la semana. En el estudio de extensión doble-ciego de 24 semanas realizado en mujeres (n= 619) y hombres (n= 33), el perfil de seguridad de FOSAMAX PLUS (70 mg/ 2.800 U.I.) administrado con un adicional de 2.800 UI de vitamina D<sub>3</sub> para un total de 5.600 UI fue similar al del FOSAMAX PLUS (70 mg/ 2.800 U.I.).

*Experiencia post-comercialización*

Posterior a la comercialización se han reportado las siguientes reacciones adversas con el uso de alendronato:

Cuerpo en general: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria y rara vez angioedema. Como ocurre con otros bifosfonatos, con alendronato se han reportado síntomas transitorios de respuesta de fase aguda (mialgia, malestar y, raramente, fiebre) típicamente en asociación con el inicio del tratamiento. Rara vez ha ocurrido hipocalcemia sintomática, generalmente asociada con condiciones de predisposición. Raramente, edema periférico.

Gastrointestinales: Náusea, vómito, esofagitis, erosiones esofágicas, úlceras esofágicas, raramente constricción o perforación esofágica, y ulceración orofaríngea; rara vez, úlceras gástricas o duodenales, algunas severas y con complicaciones (ver PRECAUCIONES y DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN). Osteonecrosis localizada de la mandíbula, generalmente asociada con extracción dental y/o infección local (incluyendo osteomielitis), con cicatrización demorada, ha sido reportada raramente (ver PRECAUCIONES).

Músculo-esqueléticas: Dolor de los huesos, las articulaciones y/o los músculos, raramente severo e/o incapacitante (ver PRECAUCIONES); hinchazón de articulaciones; fractura diafisaria femoral de baja energía (ver PRECAUCIONES).

Sistema nervioso: Mareo, vértigo, disgeusia.

Piel: Erupción (ocasionalmente con fotosensibilidad), prurito, alopecia, rara vez reacciones dérmicas severas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Sentidos especiales: Raramente uveítis, escleritis o episcleritis. Colesteatoma del conducto auditivo externo (osteonecrosis focal) se ha informado raramente.

**XIa. Hallazgos de pruebas de laboratorio**

En estudios multicéntricos, controlados, doble ciego, se observaron disminuciones asintomáticas, leves y transitorias de los niveles séricos de calcio y fosfatos en aproximadamente el 18% y 10%, respectivamente, de los pacientes que tomaron FOSAMAX, versus aproximadamente el 12% y 3% de los que recibieron placebo. Sin embargo, la incidencia de disminución del calcio sérico a  $< 8,0$  mg/dL (2,0 mM) y del fosfato sérico a  $\leq 2,0$  mg/dL (0,65 mM) fue similar en ambos grupos de tratamiento.

**XII. SOBREDOSIS**

*Alendronato sódico*

No hay información específica sobre el tratamiento de la sobredosificación con alendronato. La sobredosificación por vía oral puede ocasionar hipocalcemia, hipofosfatemia y reacciones adversas gastrointestinales superiores como malestar gástrico, pirosis, esofagitis, gastritis o úlcera. Se debe administrar leche o antiácidos para fijar el alendronato. Debido al riesgo de irritación esofágica no se debe inducir vómito y el paciente debe permanecer completamente erguido.

*Colecalciferol*

La toxicidad de la vitamina D no ha sido documentada durante el tratamiento crónico generalmente en adultos sanos a una dosis menor de 10.000 UI. En un estudio clínico realizado en adultos sanos, una dosis diaria de 4.000 UI de vitamina D<sub>3</sub> durante hasta cinco meses no estuvo relacionada con hipercalcemia o hipercalemia.

**XIII. INFORMACIÓN LOCAL**

Fosamax Plus 70mg - 2800 U.I. Tabletas E.F. 35.244/14

