

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FOSVAL COMPRIMIDOS 70 mg**

PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOSVAL COMPRIMIDOS

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene:

Alendronato de Sodio 35 y 70 mg

Excipientes: ~~Croscarmelosa sódica, celulosa, estearato magnesio, lactosa, e.s.~~ **Según última fórmula autorizada en el registro sanitario.**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> 02 JUL 2013 </div>
N° Ref.: <u>MT416662/12</u>
N° Registro: <u>F-7508/11</u>
Firma Profesional: <u>[Firma]</u>

FARMACOLOGÍA

Alendronato es un bisfosfonato que actúa como un inhibidor específico de la resorción ósea mediada por osteoclastos. Los bifosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato que se une a la hidroxiapatita que se encuentra en los huesos.

MECANISMO DE ACCIÓN

A nivel celular, alendronato muestra su localización preferente en los sitios de resorción ósea, específicamente bajo los osteoclastos. Alendronato no interfiere con el reclutamiento de osteoclastos o su fijación, sino que inhibe su actividad. En animales se ha demostrado que el tratamiento con alendronato reduce el recambio óseo (es decir, disminuye el número de sitios en el cual el hueso se remodela) junto con aumentar la formación de hueso por sobre lo que se resorbe en los sitios de remodelación, lo que implica una mejora progresiva de la masa ósea.

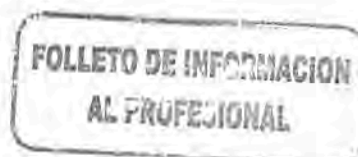
PERFIL FARMACOCINÉTICO

Absorción

En relación con una dosis intravenosa, la biodisponibilidad oral media de alendronato en mujeres fue de 0,64% para dosis que van de 5 a 70 mg cuando se administró después del ayuno nocturno y dos horas antes de un desayuno estándar. La biodisponibilidad oral en hombres (0,59%) fue similar al de mujeres cuando se administra después de una noche de ayuno y 2 horas antes del desayuno.

La biodisponibilidad se redujo (en aproximadamente un 40%) cuando alendronato se administró 0,5 ó 1 hora antes de un desayuno estándar, en comparación con la dosificación 2 horas antes de comer.

La administración simultánea de alendronato con café o jugo de naranja redujo la biodisponibilidad en aproximadamente un 60%.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOSVAL COMPRIMIDOS 70 mg

Distribución

Se une en un 78% a proteínas plasmáticas. Aproximadamente el 1% de una dosis intravenosa de alendronato se acumula en tejido no calcificado.

Metabolismo

No hay evidencia que alendronato se metabolice en animales o humanos.

Eliminación

Después de administrar una dosis única de alendronato por vía intravenosa, el aproximadamente 50 % de la droga se excretó en la orina durante las primeras 72 horas y la cantidad de droga encontrada en las heces es mínima o nula.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Género: La biodisponibilidad y la fracción excretada de alendronato en la orina fue similares tanto en hombres como en mujeres.

Geriatria: La biodisponibilidad y la excreción urinaria fueron similares en los pacientes geriátricos y pacientes jóvenes. No se requiere ajuste de dosis.

Raza: Las diferencias farmacocinéticas debidas a la raza no han sido estudiadas.

Insuficiencia renal: Aunque no hay información clínica disponible, es probable que en pacientes con insuficiencia renal la eliminación de alendronato por vía renal se reduzca. Por lo tanto, es de esperar una acumulación algo mayor de alendronato en el hueso. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina de 35 a 60 mL/min). No se recomienda administrar alendronato en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <35 mL / min).

Insuficiencia hepática: Dado que alendronato no se metaboliza y no se excreta en la bilis, no se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. No requiere ajuste de dosis.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

Se reportaron adenomas de las glándulas de Harder (una glándula retro-orbital que no está presente en los humanos tras la administración de altas dosis de alendronato de ratones hembra. La relevancia de este hallazgo en humanos es desconocida.

La aparición de adenomas en las células parafoliculares (tiroides) se incrementaron tras la administración de altas dosis de alendronato por vía oral en ratas machos, durante un

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOSVAL COMPRIMIDOS 70 mg

estudio de carcinogenicidad de 2 años con dosis de 1 y 3,75 mg/kg (dosis que equivalen a 0,3 y 1 vez la dosis diaria recomendada en humanos). La relevancia clínica de este hallazgo en humanos es desconocida.

El alendronato no fue genotóxico en:

- El ensayo in vitro de mutagénesis microbiana con y sin activación metabólica,
- El ensayo in vitro de mutagénesis en células de mamíferos,
- El ensayo in vitro de elución alcalina en hepatocitos de rata,
- El ensayo in vivo de aberraciones cromosómicas en los ratones.

Sin embargo, alendronato dio resultados ambiguos en el ensayo in vitro de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino.

El alendronato no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad (masculina o femenina) en ratas a las cuales se les administraron dosis orales de hasta 5 mg/kg/día (1 vez de la dosis diaria recomendada en humanos).

INDICACIONES CLÍNICAS

FOSVAL[®] está indicado para:

- **Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas**
FOSVAL[®] está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, con el fin de aumentar la masa ósea y reducir la incidencia de fracturas, incluidas las de la cadera y la columna vertebral.
- **Prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas**
FOSVAL[®] está indicado para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica
- **Tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides**
FOSVAL[®] está indicado para el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides en hombres y mujeres que reciben glucocorticoides en una dosis diaria equivalente a 7,5 mg o más de prednisona y que tienen una baja densidad mineral ósea
- **Tratamiento para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis:**
FOSVAL[®] está indicado para el tratamiento para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis.
- ~~Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget~~
~~FOSVAL[®] está indicado para el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget en hombres y mujeres.~~



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOSVAL COMPRIMIDOS 70 mg

CONTRAINDICACIONES

Alendronato está contraindicado en:

- Anormalidades esofágicas que retrasen el vaciamiento esofágico, como la estenosis o la acalasia
- Incapacidad para pararse o sentarse erguido durante al menos 30 minutos
- Hipocalcemia
- Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto. Se han comunicado
- Reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria y angioedema

PRECAUCIONES – ADVERTENCIAS

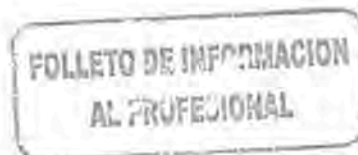
Reacciones Adversas Gastrointestinales

Alendronato, al igual que otros bifosfonatos administrados por vía oral, puede causar irritación de la mucosa gastrointestinal. Debido a estos posibles efectos irritantes y al potencial empeoramiento de alguna enfermedad subyacente, se debe tener precaución cuando FOSVAL se administra a pacientes con enfermedades gastrointestinales activas (por ejemplo, esófago de Barrett, disfagia, otras enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis o úlceras).

En pacientes tratados con bisfosfonatos orales se han reportado reacciones adversas esofágicas, tales como esofagitis, úlceras esofágicas y erosiones esofágicas, ocasionalmente con sangrado y raramente seguidas de estenosis esofágica o perforación esofágica. En algunos casos éstas reacciones han sido severas y requirieron hospitalización. Los médicos deben estar alerta ante cualquier signo o síntoma que indique una posible reacción adversa esofágica. Se debe instruir a los pacientes de interrumpir el tratamiento y buscar atención médica si desarrollan disfagia, odinofagia, dolor retroesternal o aparición o empeoramiento de la acidez.

El riesgo de experimentar reacciones adversas esofágicas graves parece ser mayor en los pacientes que se acuestan después de ingerir bisfosfonatos orales y/o cuando no se tragan con la cantidad de agua recomendada (un vaso lleno), y/o pacientes que siguen tomando bisfosfonatos orales después de haber desarrollado síntomas que sugieran irritación esofágica. Por lo tanto, es muy importante que las instrucciones de administración sean notificadas completamente, y que sean comprendidas por el paciente. En pacientes que no pueden cumplir con las instrucciones de administración debido a una discapacidad mental, el tratamiento con alendronato debe ser adecuadamente supervisado.

Reportes post-comercialización de las úlceras gástricas y duodenales algunas graves y con complicaciones se han notificado con el uso de bisfosfonatos orales, aunque no se observó un mayor riesgo en los ensayos clínicos controlados.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOSVAL COMPRIMIDOS 70 mg

Metabolismo Mineral

La hipocalcemia o los trastornos que afectan al metabolismo mineral (como la deficiencia de vitamina D) deben corregirse antes de iniciar el tratamiento con alendronato. En pacientes con estas condiciones, el calcio sérico y los posibles síntomas de hipocalcemia deben vigilarse durante el tratamiento.

Presumiblemente, debido al efecto de alendronato de aumentar el mineral óseo, pueden ocurrir pequeñas disminuciones asintomáticas del calcio y fosfato plasmático, especialmente en pacientes ~~con enfermedad de Paget~~, en los que la tasa de recambio óseo pre-tratamiento puede ser muy elevada y en pacientes tratados con glucocorticoides, en los que la absorción de calcio puede verse disminuida.

Es especialmente importante asegurar la cantidad adecuada de calcio y vitamina D en los ~~pacientes con enfermedad de Paget~~ y en los pacientes que reciben glucocorticoides.

Dolor Musculoesquelético

Durante la experiencia post-comercialización, se han reportado casos de severo y en ocasiones incapacitante dolor de huesos, articulaciones y/o muscular en pacientes tratados con bisfosfonatos. La mayoría de estos reportes se produjo en mujeres posmenopáusicas. El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de estos síntomas varía desde un día hasta varios meses. El tratamiento debe ser suspendido si se desarrollan dolores severos. La mayoría de los pacientes presentaron alivio de los síntomas después de suspender el tratamiento. Un grupo de pacientes presentó recurrencia de los síntomas al re-exponerse el mismo fármaco o a otro bifosfonato.

Osteonecrosis de Mandíbula

Osteonecrosis de mandíbula puede ocurrir de manera espontánea, esta se asocia generalmente con extracciones dentales y/o infecciones locales con retraso en la cicatrización, y se ha informado en pacientes tratados con bisfosfonatos, incluyendo alendronato. Los factores de riesgo de osteonecrosis de mandíbula incluyen procedimientos dentales invasivos (extracción dental, implantes dentales, cirugía), diagnóstico de cáncer, tratamientos concomitantes (quimioterapia, corticosteroides), deficiente higiene bucal, y otros trastornos co-mórbidos (enfermedad periodontal y/u otras enfermedades dentales pre-existentes, anemia, coagulopatía, infección, prótesis mal ajustadas).

En los pacientes que requieran intervenciones dentales invasivas, se recomienda la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos para reducir el riesgo de osteonecrosis de mandíbula.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOSVAL COMPRIMIDOS 70 mg

Los pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula durante la terapia con bifosfonatos deben recibir atención especializada. En estos pacientes, la cirugía dental para tratar la osteonecrosis mandibular puede agravar la situación. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con bifosfonatos considerando la relación riesgo-beneficio para el paciente.

Fracturas Femorales Atípicas

Fracturas atípicas, traumatismo de baja energía, o bajo de la diáfisis femoral se han reportado en pacientes tratadas con bisfosfonatos. Estas fracturas pueden ocurrir en cualquier parte de la diáfisis femoral desde justo debajo del trocánter menor por encima de la cresta supracondílea y son transversales u oblicuas en breve orientación, sin evidencia de trituración. La causalidad no ha sido establecida como estas fracturas también ocurren en pacientes con osteoporosis que no han sido tratados con bisfosfonatos.

La eficacia del tratamiento con alendronato por más de dos años no se ha estudiado. La eficacia de alendronato en la prevención de fractura sólo se ha demostrado para las fracturas vertebrales principalmente en mujeres posmenopáusicas. La eficacia en la prevención de fracturas no vertebrales no se ha demostrado.

Insuficiencia Renal

FOSVAL no está recomendado en pacientes con aclaramiento de creatinina <35 mL / min

Osteoporosis Inducida por Glucocorticoides

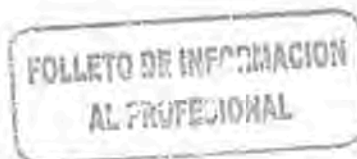
Una medición de la densidad mineral ósea debe hacerse en el inicio de la terapia y repetirse después de 6 a 12 meses del tratamiento combinado de FOSVAL con glucocorticoides.

Información para Pacientes

Los médicos deben instruir a sus pacientes a leer el folleto de información al paciente antes de iniciar el tratamiento con alendronato y a releerlo cada vez que se renueve la receta.

Los pacientes deben ser instruidos para tomar suplementos de calcio y vitamina D, si la ingesta diaria es insuficiente. El ejercicio en los pacientes debe ser considerado junto con la modificación de determinados factores de comportamiento, como el tabaquismo o consumo excesivo de alcohol.

Los pacientes deben ser informados que los beneficios esperados con FOSVAL sólo se pueden obtener cuando se toma con agua al levantarse por la mañana al menos 30 minutos antes de la primera comida, bebida o medicamento del día. Incluso se ha demostrado que la dosificación con jugo de naranja o café reduce notablemente la absorción de Alendronato.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOSVAL COMPRIMIDOS 70 mg

Los pacientes no deben masticar o chupar el comprimido debido al peligro potencial de ulceración orofaríngea. Para facilitar la llegada al estómago y así reducir la posibilidad de irritación esofágica, los pacientes deben ser instruidos para tragar cada comprimido de FOSVAL con un vaso lleno de agua.

Los pacientes no deben acostarse dentro de los primeros 30 minutos después de administración y no antes de su primera comida del día. Alendronato no debe tomarse antes de dormir. No seguir estas instrucciones puede aumentar el riesgo de efectos adversos esofágicos.

Los pacientes deben ser informados que si desarrollan síntomas de enfermedad esofágica (como dificultad o dolor al tragar, dolor retroesternal o un ardor nuevo o que empeora) deben dejar de tomar FOSVAL y consultar a su médico.

Los pacientes deben ser instruidos que si olvidan una dosis de FOSVAL una vez por semana, deben tomar una dosis a la mañana siguiente de recordarlo. No deben tomar dos dosis el mismo día, pero deben volver a tomar una dosis una vez a la semana, como estaba previsto en su día elegido.

Uso Pediátrico Alendronato no está indicado en pacientes pediátricos.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo: Categoría C. No existen datos sobre el riesgo fetal en humanos. Sin embargo, hay un riesgo teórico de daño fetal, sobre todo del esqueleto, si una mujer queda embarazada después de haber completado el tratamiento con bifosfonatos. No hay estudios en mujeres embarazadas. Alendronato debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para la madre y el feto.

Lactancia: Se desconoce si el alendronato se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra alendronato a madres en periodo de lactancia.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas que se han comunicado tras la administración de alendronato incluyen dolor abdominal, náuseas, dispepsia, constipación, diarrea, flatulencia, regurgitación ácida, úlcera esofágica, úlcera gástrica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, vómitos, disfagia, distensión abdominal, gastritis, dolor musculoesquelético, calambres musculares, cefalea, mareos, alteraciones del gusto.

Reacciones adversas raras incluyen prurito y eritema.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOSVAL COMPRIMIDOS 70 mg

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas tras la comercialización del medicamento; se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria y rara vez angioedema. Síntomas transitorios de mialgia, malestar, astenia y, raramente, fiebre han sido reportados con alendronato, por lo general al inicio de tratamiento. En raras ocasiones, se han reportado casos de hipocalcemia sintomática, edema periférico, esofagitis, erosiones esofágicas, úlceras duodenales, ulceración orofaríngea, estenosis o perforación esofágica.

Se ha comunicado raramente osteonecrosis mandibular, normalmente asociada a extracción dental y / o infección local con retraso en la cicatrización.

También se ha reportado dolor óseo, articular y/o muscular, a veces severo, y rara vez incapacitante, hinchazón de las articulaciones, fracturas femorales, mareos, vértigo, rash (ocasionalmente con fotosensibilidad), prurito, alopecia, reacciones cutáneas graves, incluyendo raramente síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica, uveítis raramente, escleritis o epiescleritis.

INTERACCIONES

Suplementos de calcio/Antiácidos.

La administración conjunta de FOSVAL y calcio, antiácidos o medicamentos por vía oral que contienen cationes multivalentes interfiere con la absorción de Alendronato. Por lo tanto, los pacientes deben esperar por lo menos media hora después de tomar FOSVAL antes de tomar otros medicamentos orales.

Aspirina

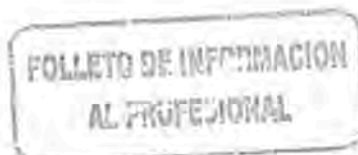
La incidencia de eventos adversos gastrointestinales es mayor en los pacientes que reciben tratamiento concomitante con Alendronato en dosis diarias superiores a 10 mg y productos que contengan aspirina.

Medicamentos Antiinflamatorios No Esteroidales (AINES)

Alendronato se puede administrar a pacientes que toman fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Sin embargo, dado que el uso de AINES se asocia con irritación gastrointestinal, se debe tener precaución durante el uso concomitante con FOSVAL.

SOBREDOSIS - TRATAMIENTO

No hay información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de alendronato. Hipocalcemia, hipofosfatemia, y eventos adversos gastrointestinales, tales como malestar estomacal, acidez, esofagitis, gastritis o úlcera, puede ser consecuencia de la sobredosis oral.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FOSVAL COMPRIMIDOS 70 mg

Tratamiento general de la sobredosis:

Se recomienda la administración de leche o antiácidos para poder fijar el alendronato. Debido al riesgo de irritación esofágica, no debe haber inducción a emesis y el paciente debe permanecer totalmente erguido. La diálisis no presenta beneficio alguno.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN - POSOLOGÍA

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

Dosis usual adultos:

Alendronato debe tomarse al menos media hora antes de la primera comida, bebida o medicamento del día solo con un vaso de agua. Otras bebidas (incluida el agua mineral), alimentos y algunos medicamentos pueden disminuir la absorción de alendronato. Esperar menos de 30 minutos, o tomar alendronato con los alimentos, bebidas (que no sean agua) u otros medicamentos; reducen el efecto de alendronato al disminuir su absorción.

Alendronato sólo debe tomarse al levantarse por la mañana. Para reducir la posibilidad de irritación esofágica, un comprimido de alendronato deben tragarse con un vaso lleno de agua.

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D, si el aporte dietético es insuficiente.

No se requiere ajuste de dosis pacientes geriátricos o en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina 35 a 60 mL/min). Alendronato no está recomendado para pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <35 mL/min).

Tratamiento de la Osteoporosis en Mujeres Posmenopáusicas: La dosis recomendada es de un comprimido de 70 mg una vez a la semana

Prevención de la Osteoporosis en Mujeres Posmenopáusicas: La dosis recomendada es de un comprimido de 35 mg una vez por semana.

Tratamiento para Aumentar la Masa Ósea en Hombres con Osteoporosis: La dosis recomendada es un comprimido de 70 mg una vez a la semana.

Tratamiento de la Osteoporosis Inducida por Glucocorticoides: La dosis recomendada es un comprimido de 35 mg una vez por semana, excepto en mujeres posmenopáusicas que no reciben estrógeno, para quienes la dosis recomendada es un comprimido de 70 mg una vez a la semana.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FOSVAL COMPRIMIDOS 70 mg**

~~**Tratamiento de la Enfermedad Ósea de Paget:** El régimen de tratamiento recomendado es de 40 mg una vez al día durante seis meses.~~

~~**Re-tratamiento de la Enfermedad de Paget:** Puede ser considerado después de un período de evaluación de seis meses, después del tratamiento en los pacientes que han sufrido una recaída, basado en el aumento de la fosfatasa alcalina sérica. Un re-tratamiento también puede ser considerado en los pacientes que no pudieron normalizar su fosfatasa alcalina sérica.~~

Bibliografía

1. Folleto producto original, alendronato, publicado por la FDA con fecha Junio de 2012.

