

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 70 mg de ácido alendrónico como alendronato sódico trihidrato y 70 microgramos (2.800 UI) de colecalciferol (vitamina D₃).

Excipientes:

Cada comprimido contiene 62 mg de lactosa anhidra y 8 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos de color blanco a blanquecino, con forma de cápsula, marcados con la silueta de un hueso en un lado y “710” en el otro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en pacientes con riesgo de insuficiencia de vitamina D. FOSAVANCE reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

4.2 Posología y forma de administración

La dosis recomendada es un comprimido de FOSAVANCE una vez a la semana.

Debido a la naturaleza del proceso de la enfermedad en la osteoporosis, FOSAVANCE está indicado para usarse a largo plazo.

Para permitir la adecuada absorción de alendronato:

FOSAVANCE se debe tomar con agua únicamente (**no** agua mineral), como mínimo 30 minutos antes de la primera comida, bebida o medicamento (incluyendo antiácidos, suplementos de calcio y vitaminas) del día. Otras bebidas (incluida el agua mineral), los alimentos y algunos medicamentos pueden reducir la absorción de alendronato (ver sección 4.5).

Para minimizar el riesgo de irritación esofágica y de reacciones adversas relacionadas, deben seguirse exactamente las siguientes instrucciones (ver sección 4.4):

- FOSAVANCE sólo debe tomarse después de levantarse por la mañana tragándolo con un vaso lleno de agua (no menos de 200 ml).
- Las pacientes sólo deben tragar FOSAVANCE entero. Las pacientes no deben machacar ni masticar el comprimido ni permitir que se disuelva en la boca debido a un peligro potencial de ulceración orofaríngea.
- Las pacientes no deben tumbarse hasta después de su primera comida del día, la cual debe ser al menos 30 minutos después de tomar el comprimido.

- Después de tomar FOSAVANCE, las pacientes no deberán tumbarse hasta que hayan transcurrido al menos 30 minutos.
- No se debe tomar FOSAVANCE al acostarse ni antes de levantarse por la mañana.

Las pacientes deben recibir suplementos de calcio si la ingestión con la dieta es insuficiente (ver sección 4.4). Debe considerarse el suplemento adicional de vitamina D en cada caso individual, teniendo en cuenta cualquier cantidad de vitamina D ingerida con suplementos nutricionales y vitamínicos. No se ha estudiado la equivalencia de la ingestión semanal de 2.800 UI de vitamina D₃ en FOSAVANCE con la administración diaria de 400 UI de vitamina D.

Uso en pacientes de edad avanzada:

En ensayos clínicos, no hubo diferencias relacionadas con la edad en los perfiles de eficacia o seguridad de alendronato. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) mayor de 35 ml/min. Debido a la falta de experiencia, FOSAVANCE no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal en las que la TFG es menor de 35 ml/min.

Uso en niñas y adolescentes:

FOSAVANCE no está recomendado para uso en niñas menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Anormalidades esofágicas y otros factores que retrasen el vaciamiento esofágico, como la estenosis o la acalasia.
- Imposibilidad de permanecer en posición sentada erguida o en bipedestación durante al menos 30 minutos.
- Hipocalcemia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Alendronato

Alendronato puede producir irritación local de la mucosa de la parte superior del aparato digestivo. Debido al potencial de empeoramiento de las enfermedades subyacentes, alendronato debe administrarse con precaución a las pacientes con trastornos activos de la parte superior del aparato digestivo como disfagia, patologías esofágicas, gastritis, duodenitis, úlceras o con una historia reciente (durante el año anterior) de enfermedad gastrointestinal grave como úlcera péptica, o hemorragia gastrointestinal activa, o cirugía del tracto gastrointestinal superior distinta de la piloroplastia (ver sección 4.3).

En pacientes tratadas con alendronato se han descrito reacciones esofágicas (algunas veces graves y que requirieron hospitalización), como esofagitis y úlceras o erosiones esofágicas, raramente seguidas de estenosis esofágica. Por tanto, los médicos deben vigilar la posible aparición de cualquier signo o síntoma que sugiera una posible reacción esofágica, y deben darse instrucciones a las pacientes para que interrumpan la toma de alendronato y busquen atención médica si desarrollan síntomas de irritación esofágica, como disfagia, dolor al tragar o dolor retrosternal, o aparición o empeoramiento de la pirosis (ver sección 4.8).

El riesgo de reacciones adversas esofágicas graves parece ser mayor en las pacientes que no toman alendronato adecuadamente y/o que lo siguen tomando después de desarrollar síntomas indicativos de irritación esofágica. Es muy importante que la paciente reciba y entienda las instrucciones completas de administración (ver sección 4.2). Se debe advertir a las pacientes que el incumplimiento de estas instrucciones puede aumentar su riesgo de problemas esofágicos.

A pesar de que en los ensayos clínicos de gran extensión con alendronato no se ha observado incremento del riesgo, se han notificado casos raros (durante la experiencia post-comercialización) de úlceras gástricas y duodenales, algunos de los cuales fueron graves y con complicaciones (ver sección 4.8).

Se ha comunicado osteonecrosis de la mandíbula, normalmente asociada a extracción dental y/o a infección local (incluyendo osteomielitis), en pacientes con cáncer que estaban recibiendo regímenes de tratamiento que incluían principalmente bisfosfonatos administrados por vía intravenosa. Muchas de estas pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticosteroides. Se han notificado también casos de osteonecrosis de la mandíbula en pacientes con osteoporosis que estaban recibiendo bisfosfonatos por vía oral.

En pacientes con factores de riesgo concomitantes (p. ej. cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal), antes de empezar el tratamiento con bisfosfonatos, debe considerarse realizar una revisión dental con un tratamiento odontológico preventivo adecuado.

Mientras estén en tratamiento, estas pacientes deben evitar, si es posible, las intervenciones quirúrgicas dentales invasivas. En las pacientes que desarrollen osteonecrosis de la mandíbula mientras están en tratamiento con bisfosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar este problema. Para las pacientes que requieran intervenciones dentales, no hay datos disponibles que sugieran que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduzca el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula.

La valoración clínica del médico debe guiar el plan de tratamiento de cada paciente, según la evaluación de la relación beneficio/riesgo en cada caso individual.

Se ha notificado dolor óseo, articular y/o muscular en pacientes en tratamiento con bisfosfonatos. En la experiencia post-comercialización, estos síntomas raramente fueron graves y/o incapacitantes (ver sección 4.8). El tiempo hasta la aparición de los síntomas variaba desde un día hasta varios meses después de empezar el tratamiento. En la mayoría de las pacientes se aliviaron los síntomas después de interrumpir el tratamiento. Un subgrupo tuvo una recaída de los síntomas al reexponerse al mismo medicamento o a otro bisfosfonato.

Se han notificado fracturas por sobrecarga (también conocidas como fracturas por insuficiencia) de la diáfisis femoral proximal en pacientes tratadas a largo plazo con ácido alendrónico (el tiempo de aparición en la mayoría de los casos fue de 18 meses a 10 años). Las fracturas se produjeron después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunas pacientes tuvieron dolor prodrómico en el muslo, a menudo asociado con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas a meses antes de que se produjera la fractura femoral completa. Las fracturas fueron a menudo bilaterales; por lo tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en las pacientes tratadas con bisfosfonatos que han tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se notificó un bajo índice de curación de estas fracturas. Se aconseja interrumpir el tratamiento con bisfosfonatos en pacientes con fracturas por sobrecarga hasta que se realice una evaluación de la paciente que se basará en la valoración individual del balance beneficio/riesgo.

Deben darse instrucciones a las pacientes para que, si olvidan una dosis de FOSAVANCE tomen sólo un comprimido a la mañana siguiente de recordarlo. No deben tomar dos comprimidos en el mismo día, sino que han de seguir tomando un comprimido una vez a la semana, en el mismo día originalmente fijado.

FOSAVANCE no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal con una TFG menor de 35 ml/min (ver sección 4.2).

Deben considerarse otras causas de osteoporosis además del déficit de estrógenos y el envejecimiento.

Antes de comenzar el tratamiento con FOSAVANCE debe corregirse la hipocalcemia (ver sección 4.3). También deben tratarse de forma eficaz otras alteraciones que afecten al metabolismo mineral (como el déficit de vitamina D e hipoparatiroidismo) antes de iniciar el tratamiento con FOSAVANCE. El contenido de vitamina D en FOSAVANCE no es adecuado para la corrección del déficit de vitamina D. En pacientes con estas alteraciones, deben monitorizarse los niveles séricos de calcio y los síntomas de hipocalcemia durante el tratamiento con FOSAVANCE.

Debido a los efectos positivos de alendronato sobre el aumento de la mineralización ósea, pueden producirse descensos del calcio y fosfato en suero, en particular en pacientes que están tomando glucocorticoides en las que la absorción de calcio puede estar reducida. Estos generalmente son pequeños y asintomáticos. Sin embargo, se han notificado casos raros de hipocalcemia sintomática, que ocasionalmente han sido graves, apareciendo a menudo en pacientes con factores predisponentes (p. ej., hipoparatiroidismo, déficit de vitamina D y malabsorción de calcio) (ver sección 4.8).

Colecalciferol

La vitamina D₃ puede aumentar el grado de hipercalcemia y/o hipercalciuria cuando se administra a pacientes con enfermedades asociadas con sobreproducción no regulada de calcitriol (p. ej. leucemia, linfoma, sarcoidosis). En estas pacientes deben monitorizarse los niveles de calcio en suero y en orina.

En las pacientes con malabsorción es posible que no se absorba la vitamina D₃ adecuadamente.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa y sacarosa. Las pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp, problemas de absorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Alendronato

Es probable que, si se toman al mismo tiempo alimentos y bebidas (incluyendo el agua mineral), suplementos de calcio, antiácidos y algunos medicamentos orales, haya una interferencia en la absorción de alendronato. Por tanto, las pacientes deben esperar como mínimo 30 minutos después de tomar alendronato antes de tomar cualquier otro medicamento oral (ver secciones 4.2 y 5.2).

No es de esperar ninguna otra interacción clínicamente significativa con medicamentos. En ensayos clínicos, algunas pacientes recibieron estrógenos (intravaginales, transdérmicos u orales) mientras tomaban alendronato. No se identificaron reacciones adversas atribuibles al uso simultáneo de estos medicamentos.

Debido a que el uso de AINEs se asocia con irritación gastrointestinal, se recomienda precaución durante el uso concomitante con alendronato.

Aunque no se han realizado estudios de interacción específicos, en los ensayos clínicos alendronato se utilizó de forma concomitante con una amplia gama de medicamentos prescritos con frecuencia sin que se observaran evidencias de interacciones de importancia clínica.

Colecalciferol

Olestra, aceites minerales, orlistat y los secuestrantes de ácidos biliares (p. ej. colestiramina, colestipol) pueden alterar la absorción de la vitamina D. Los antiepilépticos, la cimetidina y las tiazidas pueden aumentar el catabolismo de la vitamina D. Los suplementos adicionales de vitamina D deben considerarse de forma individual.

4.6 Embarazo y lactancia

FOSAVANCE sólo está indicado para el uso en mujeres postmenopáusicas y, por tanto, no debe usarse durante el embarazo o en mujeres que estén en periodo de lactancia.

No existen datos adecuados sobre la utilización de FOSAVANCE en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con alendronato no muestran efectos dañinos directos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal o desarrollo postnatal. Alendronato administrado durante el embarazo en ratas causó distocia relacionada con hipocalcemia (ver sección 5.3). Estudios con dosis altas de vitamina D en animales han demostrado hipercalcemia y toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3).

No se sabe si alendronato se excreta en la leche humana. Colecalciferol y algunos de sus metabolitos activos llegan a la leche materna.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sin embargo, ciertas reacciones adversas que se han comunicado con FOSAVANCE pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas de algunas pacientes. Las respuestas individuales a FOSAVANCE pueden variar (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Durante los ensayos clínicos y/o en la post-comercialización, se han notificado las siguientes reacciones adversas con alendronato.

No se han identificado reacciones adversas adicionales con FOSAVANCE.

[*Frecuentes* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *poco frecuentes* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), *raras* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), *muy raras* ($< 1/10.000$)]

<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	<i>Frecuentes:</i> cefalea
<i>Trastornos oculares:</i>	<i>Raras:</i> uveítis, escleritis, episcleritis
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	<i>Frecuentes:</i> dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, diarrea, flatulencia, úlcera esofágica*, disfagia*, distensión abdominal, regurgitación ácida <i>Poco frecuentes:</i> náuseas, vómitos, gastritis, esofagitis*, erosiones esofágicas*, melena <i>Raras:</i> estenosis esofágica*, ulceración orofaríngea*, PUHs (perforación, úlceras, hemorragia) gastrointestinales superiores (ver sección 4.4). * Ver secciones 4.2 y 4.4
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	<i>Poco frecuentes:</i> erupción cutánea, prurito, eritema <i>Raras:</i> erupción cutánea con fotosensibilidad <i>Muy raras:</i> reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del</i>	<i>Frecuentes:</i> dolor musculoesquelético (óseo, muscular o articular) <i>Raras:</i> dolor musculoesquelético grave (óseo, muscular o articular) (ver

tejido conjuntivo:	sección 4.4)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	<i>Raras:</i> hipocalcemia sintomática, a menudo asociada con enfermedades predisponentes. (Ver sección 4.4)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	<i>Raras:</i> síntomas transitorios propios de una respuesta de fase aguda (mialgia, malestar y, raramente, fiebre), típicamente asociados con el inicio del tratamiento.
Trastornos del sistema inmunológico:	<i>Raras:</i> reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria y angioedema

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas (de frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Trastornos del sistema nervioso:	Mareos, disgeusia
Trastornos del oído y del laberinto:	vértigo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	alopecia
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos:	se han notificado casos de osteonecrosis de la mandíbula en pacientes tratadas con bisfosfonatos. La mayoría de las notificaciones se refieren a pacientes con cáncer, pero también se han notificado casos en pacientes tratadas de osteoporosis. La osteonecrosis de la mandíbula normalmente se asocia a una extracción dental y/o infección local (incluyendo osteomielitis). El diagnóstico de cáncer, la quimioterapia, la radioterapia, los corticosteroides y una higiene bucal deficiente también parecen ser factores de riesgo (ver sección 4.4); hinchazón de las articulaciones; fracturas por sobrecarga de la diáfisis femoral proximal (ver sección 4.4).
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	astenia, edema periférico

Análisis de laboratorio

En ensayos clínicos, se produjeron descensos asintomáticos, leves y transitorios de los niveles séricos de calcio y fosfato en aproximadamente el 18 % y el 10 %, respectivamente, de las pacientes tratadas con alendronato 10 mg/día, en comparación con aproximadamente el 12 % y el 3 % de las que tomaron placebo. Sin embargo, las incidencias de descensos de los niveles séricos de calcio a < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) y fosfato a \leq 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

4.9 Sobredosis

Alendronato

Como consecuencia de la sobredosis oral puede aparecer hipocalcemia, hipofosfatiemia y reacciones adversas en el tracto gastrointestinal superior como dolor de estómago, pirosis, esofagitis, gastritis o úlcera.

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con alendronato. En caso de sobredosis con FOSAVANCE, debe administrarse leche o antiácidos para fijar el alendronato. Dado el riesgo de irritación esofágica, no debe inducirse el vómito y la paciente debe mantenerse en posición erguida.

Colecalciferol

No se ha demostrado la toxicidad de la vitamina D durante el tratamiento crónico en adultos generalmente sanos a una dosis inferior a 10.000 UI/día. En un ensayo clínico en adultos sanos, la administración de una dosis diaria de 4.000 UI de vitamina D₃ hasta cinco meses, no se asoció con hipercalcemia o hipercalcemia.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bisfosfonatos, combinaciones, código ATC: M05BB03.

FOSAVANCE es un comprimido que contiene la combinación de dos principios activos, alendronato sódico trihidrato y colecalciferol (vitamina D₃).

Alendronato

Alendronato sódico es un bisfosfonato que inhibe la resorción ósea osteoclástica sin efecto directo sobre la formación de hueso. Los estudios preclínicos han demostrado la localización preferente de alendronato en sitios de resorción activa. La actividad de los osteoclastos se inhibe, pero el reclutamiento o fijación de los osteoclastos no se ve afectado. El hueso formado durante el tratamiento con alendronato es de calidad normal.

Colecalciferol (vitamina D₃)

La vitamina D₃ se produce en la piel por conversión del 7-dehidrocolesterol a la vitamina D₃ mediante la luz ultravioleta. En ausencia de una exposición adecuada a la luz del sol, la vitamina D₃ es un nutriente alimenticio esencial. La vitamina D₃ se convierte en el hígado en la 25-hidroxitamina D₃ y se almacena hasta que se necesita. La conversión a la hormona activa capaz de movilizar el calcio, la 1,25-dihidroxitamina D₃ (calcitriol) en el riñón, está estrechamente regulada. La principal acción de la 1,25-dihidroxitamina D₃ es aumentar la absorción intestinal tanto de calcio como de fosfato, así como regular los niveles séricos de calcio, la excreción renal de calcio y fosfato, la formación de hueso y la resorción ósea.

Se requiere vitamina D₃ para la formación normal de hueso. La insuficiencia de vitamina D se desarrolla cuando tanto la exposición a la luz del sol como la ingesta en la dieta son inadecuadas. La insuficiencia se asocia con un balance negativo de calcio, pérdida de hueso y un mayor riesgo de fractura ósea. En casos graves, el déficit resulta en hiperparatiroidismo secundario, hipofosfatiemia, debilidad muscular proximal y osteomalacia, además de aumentar el riesgo de caídas y fracturas en individuos osteoporóticos. La vitamina D suplementaria reduce estos riesgos y sus consecuencias.

La osteoporosis se define como una densidad mineral ósea (DMO) de la columna o la cadera 2,5 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media de una población joven normal o como una fractura por fragilidad previa, con independencia de la DMO.

Ensayos clínicos de FOSAVANCE

El efecto de FOSAVANCE (alendronato 70 mg/vitamina D₃ 2.800 UI) sobre el estado de la vitamina D se demostró en un ensayo multinacional de 15 semanas que incluyó a 682 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis (25-hidroxitamina D, nivel sérico basal: media, 56 nmol/l [22,3 ng/ml]; intervalo, 22,5-225 nmol/l [9-90 ng/ml]). Las pacientes recibieron la dosis más baja de FOSAVANCE (70 mg/2.800 UI) (n=350) o FOSAMAX (alendronato) 70 mg (n=332) una vez a la semana; se prohibieron los suplementos adicionales de vitamina D. Después de 15 semanas de tratamiento, los niveles séricos medios de 25-hidroxitamina D fueron significativamente superiores (26 %) en el grupo de FOSAVANCE (70 mg/2.800 UI) (56 nmol/l [23 ng/ml]) que en el grupo de alendronato sólo (46 nmol/l [18,2 ng/ml]). El porcentaje de pacientes con insuficiencia de vitamina D (25-hidroxitamina D sérica < 37,5 nmol/l [<15 ng/ml]) se redujo significativamente en un 62,5 % con FOSAVANCE (70 mg/2.800 UI) frente a alendronato solo (12 % frente a 32 %, respectivamente), durante la semana 15. El porcentaje de pacientes con déficit de vitamina D (25-hidroxitamina D sérica < 22,5 nmol/l [<9 ng/ml]) se redujo significativamente en un 92 % con FOSAVANCE (70 mg/2.800 UI) frente a alendronato sólo (1 % frente a 13 %, respectivamente). En este ensayo, los niveles medios de 25-hidroxitamina D en pacientes con insuficiencia basal de vitamina D (25-hidroxitamina D, 22,5 a 37,5 nmol/l [de 9 a < 15 ng/ml]) aumentó de 30 nmol/l (12,1 ng/ml) a 40 nmol/l (15,9 ng/ml) en la semana 15 en el grupo de FOSAVANCE (70 mg/2.800 UI) (n=75) y disminuyó de 30 nmol/l (12,0 ng/ml) a nivel basal a 26 nmol/l (10,4 ng/ml) en la semana 15 en el

grupo de alendronato solo (n=70). No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en los niveles séricos de calcio y fosfato medios, ni en el calcio en orina de 24 horas.

Ensayos clínicos de alendronato

La equivalencia terapéutica de 70 mg de alendronato una vez a la semana (n=519) y 10 mg de alendronato al día (n=370) se demostró en un ensayo multicéntrico de un año de duración en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Los aumentos medios, con respecto a los valores basales, en la DMO de la columna lumbar al año fueron del 5,1 % (IC del 95 %: 4,8; 5,4 %) en el grupo de 70 mg una vez a la semana y del 5,4 % (IC del 95 %: 5,0; 5,8 %) en el grupo de 10 mg diarios. Los aumentos medios de DMO fueron 2,3 % y 2,9 % en el cuello femoral, y 2,9 % y 3,1 % en toda la cadera en los grupos de 70 mg una vez a la semana y 10 mg diarios, respectivamente. Los aumentos de la DMO en otras zonas esqueléticas también fueron similares en los dos grupos de tratamiento.

Los efectos de alendronato sobre la masa ósea y la incidencia de fracturas en mujeres postmenopáusicas se investigaron en dos ensayos iniciales de eficacia de diseño idéntico (n=994), así como en el Ensayo de Intervención en Fracturas (FIT: n=6.459).

En los ensayos iniciales de eficacia, los aumentos medios en la DMO con alendronato 10 mg/día, con respecto a placebo, a los tres años fueron del 8,8 %, 5,9 % y 7,8 % en la columna, cuello femoral y trocánter, respectivamente. La DMO corporal total también aumentó significativamente. Se produjo una reducción del 48 % (alendronato 3,2 % frente a placebo 6,2 %) en la proporción de pacientes tratadas con alendronato que presentaron una o más fracturas vertebrales con respecto a las tratadas con placebo. En la extensión de dos años de estos ensayos, la DMO en la columna y el trocánter continuó aumentando, y se mantuvo en el cuello femoral y en el total del cuerpo.

Los ensayos FIT fueron dos ensayos controlados con placebo en los que se utilizó alendronato diariamente (5 mg diarios durante dos años y 10 mg diarios durante uno o dos años adicionales):

- FIT 1: Un ensayo de tres años en 2.027 pacientes con, al menos, una fractura vertebral (compresión) en condiciones basales. En este ensayo alendronato diario redujo la incidencia de ≥ 1 nueva fractura vertebral en un 47 % (alendronato 7,9 % frente a placebo 15,0 %). Además, se encontró una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de fracturas de cadera (1,1 % frente a 2,2 %, una reducción del 51 %).
- FIT 2: Un ensayo de cuatro años en 4.432 pacientes con masa ósea baja pero sin fracturas vertebrales en condiciones basales. En este ensayo, se observó una diferencia significativa en el análisis del subgrupo de mujeres osteoporóticas (el 37 % de la población total se corresponde con la definición anterior de osteoporosis) en la incidencia de fracturas de cadera (alendronato 1,0 % frente a placebo 2,2 %, una reducción del 56 %) y en la incidencia de ≥ 1 fractura vertebral (2,9 % frente a 5,8 %, una reducción del 50 %).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Alendronato

Absorción

En relación con una dosis de referencia intravenosa, la biodisponibilidad oral media de alendronato en mujeres fue del 0,64 % con una dosis que osciló entre 5 y 70 mg cuando se administró después del ayuno nocturno y dos horas antes de un desayuno normalizado. La biodisponibilidad disminuyó de forma similar hasta un valor estimado del 0,46 % y 0,39 % cuando alendronato se administró una hora o media hora antes de un desayuno normalizado. En los ensayos de osteoporosis, alendronato fue eficaz cuando se administró al menos 30 minutos antes de la primera comida o bebida del día.

El componente alendronato en el comprimido en combinación de FOSAVANCE (70 mg/2.800 UI) es bioequivalente al comprimido de alendronato 70 mg.

La biodisponibilidad era insignificante si alendronato se administraba con un desayuno normalizado o hasta dos horas después de éste. La administración simultánea de alendronato con café o zumo de naranja redujo la biodisponibilidad aproximadamente en un 60 %.

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

Distribución

Los estudios efectuados en ratas demuestran que alendronato se distribuye transitoriamente por los tejidos blandos después de la administración intravenosa de 1 mg/kg, pero a continuación se redistribuye rápidamente hacia el hueso o se excreta por la orina. La media del volumen de distribución en el estado estacionario, sin considerar el hueso, es como mínimo de 28 litros en humanos. Las concentraciones plasmáticas de alendronato tras la administración de dosis terapéuticas orales son demasiado bajas para poder detectarlas mediante análisis (<5 ng/ml). La fijación a proteínas en el plasma humano es aproximadamente del 78 %.

Metabolismo

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

Eliminación

Después de administrar una dosis única de [¹⁴C] alendronato por vía intravenosa, se excretó aproximadamente el 50 % de la radiactividad en orina durante las primeras 72 horas y la recuperación de radiactividad fue mínima o nula en heces. Tras una dosis única de 10 mg por vía intravenosa, el aclaramiento renal de alendronato fue de 71 ml/min y el aclaramiento sistémico no excedió de 200 ml/min. Las concentraciones plasmáticas disminuyeron más de un 95 % durante las primeras 6 horas tras la administración intravenosa. Se estima que la semivida de eliminación terminal en humanos supera los 10 años, lo que refleja la liberación de alendronato desde el esqueleto.

Alendronato no se excreta mediante los sistemas renales de transporte de ácidos o de bases en las ratas y, por tanto, no se espera que en humanos interfiera con la excreción de otros medicamentos mediante estos sistemas.

Colecalciferol

Absorción

En sujetos adultos sanos (varones y mujeres), tras la administración de FOSAVANCE después de un ayuno nocturno y dos horas antes de una comida, el área media bajo la curva suero-concentración-tiempo (AUC_{0-120h}) para la vitamina D₃ (sin ajustar para los niveles de vitamina D₃ endógena) fue de 296,4 ng•h/ml. La media de la concentración sérica máxima (C_{max}) de vitamina D₃ fue de 5,9 ng/ml y el tiempo medio hasta alcanzar la concentración sérica máxima (T_{max}) fue de 12 horas. La biodisponibilidad de las 2.800 UI de vitamina D₃ en FOSAVANCE es similar a la de 2.800 UI de vitamina D₃ administrada sola.

Distribución

Después de la absorción, la vitamina D₃ entra en la sangre como parte de los quilomicrones. La vitamina D₃ se distribuye rápidamente en su mayor parte al hígado, donde se metaboliza a la 25-hidroxivitamina D₃, la forma principal de almacenamiento. Menores cantidades se distribuyen a los tejidos adiposo y muscular y, en estos lugares, se almacena como vitamina D₃ para su posterior liberación a la circulación. La vitamina D₃ circulante se une a la proteína de unión de la vitamina D.

Metabolismo

La vitamina D₃ se metaboliza rápidamente por hidroxilación en el hígado a la 25-hidroxivitamina D₃ y posteriormente, en el riñón se metaboliza a la 1,25-dihidroxivitamina D₃, que representa la forma biológicamente activa. La hidroxilación continúa antes de la eliminación. Un pequeño porcentaje de vitamina D₃ sufre glucuronidación antes de la eliminación.

Eliminación

Cuando se administró vitamina D₃ radioactiva a sujetos sanos, la excreción urinaria media de radioactividad después de 48 horas fue del 2,4 % y la excreción fecal media de radioactividad después de 4 días fue del 4,9 %. En ambos casos, la radioactividad excretada estaba asociada casi exclusivamente a los metabolitos de los fármacos originales. La media de la semivida de eliminación plasmática de la vitamina D₃ después de una dosis oral de FOSAVANCE (70 mg/2.800 UI) es de 24 horas aproximadamente.

Características de las pacientes

Los estudios preclínicos muestran que el alendronato que no se deposita en el hueso se excreta rápidamente en orina. No se hallaron datos de saturación de la captación ósea tras la dosis crónica con dosis intravenosas acumulativas de hasta 35 mg/kg en animales. Aunque no se dispone de información clínica, es probable que, como en los animales, la eliminación de alendronato por vía renal esté reducida en las pacientes con insuficiencia renal. Por tanto, cabe esperar una acumulación algo mayor de alendronato en el hueso de las pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios no clínicos con la combinación de alendronato y colecalciferol.

Alendronato

Los datos de estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los estudios en ratas han demostrado que el tratamiento con alendronato durante el embarazo se asoció con distocia en madres lactantes durante el parto, lo cual se relacionó con hipocalcemia. En los estudios, ratas a las que se administraron dosis altas mostraron una incidencia aumentada de osificación fetal incompleta. La relevancia en humanos se desconoce.

Colecalciferol

A dosis mucho más altas que el intervalo terapéutico humano, se ha observado toxicidad en la reproducción en estudios en animales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina (E460)
Lactosa anhidra
Triglicéridos de cadena media
Gelatina
Croscarmelosa de sodio
Sacarosa
Dióxido de silicio coloidal
Estearato de magnesio (E572)
Butil hidroxitolueno (E321)
Almidón modificado (maíz)
Silicato de aluminio y sodio (E554)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

18 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad y de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Díptico con blisters de aluminio/aluminio sellados, en estuches conteniendo 2 (1 díptico de 2 comprimidos), 4 (1 díptico de 4 comprimidos), 6 (3 dípticos de 2 comprimidos), 12 (3 dípticos de 4 comprimidos) o 40 (10 dípticos de 4 comprimidos) comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/05/310/001 – 2 comprimidos
EU/1/05/310/002 – 4 comprimidos
EU/1/05/310/003 – 6 comprimidos
EU/1/05/310/004 – 12 comprimidos
EU/1/05/310/005 – 40 comprimidos

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

24 de agosto de 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio/2009.