

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

FOSAMAX 10 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene el equivalente de 10 mg de ácido alendrónico como 13,05 mg de alendronato sódico trihidrato.

Excipientes:

Cada comprimido contiene 103,95 mg de lactosa anhidra.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Comprimidos blancos ovalados.

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

FOSAMAX 10 mg está indicado en el tratamiento de la osteoporosis de las mujeres postmenopáusicas para prevenir fracturas.

4.2 Posología y forma de administración

La dosis recomendada es un comprimido de 10 mg una vez al día.

FOSAMAX 10 mg se debe tomar como mínimo media hora antes de la primera comida, bebida o medicación del día, con agua del grifo únicamente, ya que cualquier otra bebida (incluida el agua mineral), los alimentos y algunos medicamentos pueden reducir la absorción de alendronato (véase 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Para facilitar la llegada al estómago y así reducir la posible irritación esofágica:

- FOSAMAX 10 mg debe tomarse en el momento de levantarse por la mañana con un vaso lleno de agua.
- El paciente no debe masticar el comprimido ni permitir que se disuelva en la boca debido al peligro potencial de ulceración orofaríngea.
- Después de tragar el comprimido de FOSAMAX 10 mg el paciente debe esperar, como mínimo, 30 minutos antes de tomar su primer alimento, bebida, u otra medicación del día.
- Después de tomar el comprimido, el paciente no debe tumbarse hasta que hayan transcurrido al menos 30 minutos y hasta después de su primera comida del día.
- No se debe tomar FOSAMAX 10 mg al acostarse ni antes de levantarse por la mañana.

No seguir estas instrucciones puede aumentar el riesgo de reacciones adversas esofágicas (véase 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y de vitamina D si la ingestión en la dieta es insuficiente (véase 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

No se necesita ajustar la dosis a los pacientes de mayor edad o a los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina: 35-60 ml/min.). FOSAMAX 10 mg no está recomendado para pacientes con insuficiencia renal más grave (aclaramiento de creatinina < 35 ml/min), ya que no se dispone de experiencia con ellas.

FOSAMAX no está indicado para uso en niños.

4.3 **Contraindicaciones**

- Anormalidades esofágicas que retrasan el vaciamiento esofágico, como las estenosis o la acalasia.
- Imposibilidad de permanecer en posición sentada erguida o en bipedestación durante al menos 30 minutos.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Hipocalcemia (véase 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

FOSAMAX 10 mg, al igual que otros bisfosfonatos, puede producir irritación local de la mucosa de la parte superior del aparato digestivo.

En pacientes tratados con FOSAMAX 10 mg se han descrito efectos esofágicos indeseables, como esofagitis, úlceras y erosiones esofágicas, raramente seguidas de estenosis esofágica o perforación. En algunos casos, estas alteraciones han sido graves y han obligado a la hospitalización. Por tanto, los médicos deben vigilar la posible aparición de signos o síntomas que indiquen una posible reacción esofágica, y debe instruirse a los pacientes para que interrumpan la toma de FOSAMAX 10 mg y acudan de inmediato al médico en caso de aparición de disfagia, odinofagia o dolor retrosternal, o aparición o empeoramiento de la pirosis.

El riesgo de efectos esofágicos indeseables graves parece ser mayor en los pacientes que se tumban después de tomar FOSAMAX 10 mg, y/o que no se lo toman con la cantidad de agua recomendada, y/o que continúan tomando FOSAMAX 10 mg después de presentar síntomas que sugieren irritación esofágica. Por tanto, es muy importante que el paciente reciba y entienda las instrucciones completas de posología (véase 4.2 Posología y forma de administración).

A pesar de que en los extensos ensayos clínicos no se ha observado incremento de riesgo, ha habido raros (post-comercialización) comunicados de úlceras gástricas y duodenales, algunas severas y con complicaciones.

Dados los posibles efectos irritantes de FOSAMAX 10 mg en la mucosa de la parte superior del aparato digestivo, y el potencial empeoramiento de enfermedades subyacentes, FOSAMAX 10 mg debe administrarse con precaución a los pacientes con trastornos activos de la parte superior del aparato digestivo como disfagia, enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis o úlceras.

Para facilitar la liberación al estómago y, por tanto, reducir el riesgo de irritación esofágica se debe dar instrucciones a los pacientes para que traguen el comprimido de FOSAMAX con un vaso lleno de agua. Los pacientes no deben masticar o chupar el comprimido debido al riesgo de ulceración orofaríngea. Debe advertirse a los pacientes que no se tumben durante al menos 30 minutos y hasta después de su primera comida del día. Debe darse instrucciones específicas a los pacientes para que no tomen FOSAMAX a la hora de irse a la cama o antes de levantarse por la mañana. Se debe informar al paciente que el incumplimiento de estas instrucciones puede aumentar su riesgo de problemas esofágicos. Debe advertirse a los pacientes que si desarrollan síntomas de enfermedad esofágica (como dificultad o dolor al tragar, dolor retrosternal o aparición o empeoramiento de la pirosis) deben dejar de tomar FOSAMAX y consultar con su médico.

Se ha comunicado raramente con bisfosfonatos orales osteonecrosis localizada de la mandíbula, generalmente asociada con extracción dental y/o infección local con retraso en la cicatrización (véase 4.8 Reacciones adversas). La mayoría de los casos comunicados de osteonecrosis de la mandíbula asociada a bisfosfonatos ha sido en pacientes con cáncer en tratamiento con bisfosfonatos por vía intravenosa. Los factores de riesgo conocidos de osteonecrosis de la mandíbula incluyen un diagnóstico de cáncer, tratamientos concomitantes (por ej. quimioterapia, radioterapia, corticosteroides), escasa higiene oral y trastornos comórbidos (por ej. enfermedad periodontal y/u otras enfermedades dentales previas, anemia, coagulopatía, infección). Los pacientes que desarrollen osteonecrosis de la mandíbula deben recibir cuidado apropiado por un cirujano oral y se debe valorar la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos en base a la evaluación individual del beneficio/riesgo. La cirugía dental puede exacerbar este problema.

Para los pacientes que requieran intervenciones quirúrgicas dentales invasivas (p. ej. extracción dental, implantes dentales), la opinión clínica del médico y/o del cirujano oral debe guiar el plan de tratamiento de cada paciente, incluyendo el tratamiento con bisfosfonatos, en base a la evaluación individual del beneficio/riesgo.

Se ha comunicado dolor óseo, articular y/o muscular en pacientes en tratamiento con bisfosfonatos. En la experiencia después de la comercialización, estos síntomas raramente han sido graves y/o incapacitantes (véase 4.8 *Reacciones adversas*). El tiempo hasta la aparición de los síntomas varía desde un día hasta varios meses después de empezar el tratamiento. La mayoría de los pacientes presentaron alivio de los síntomas después de interrumpir el fármaco. Un subgrupo presentó recurrencia de los síntomas al reexponerse al mismo fármaco o a otro bisfosfonato.

FOSAMAX 10 mg no está recomendado para pacientes con aclaramiento de creatinina < 35 ml/min (véase 4.2 Posología y forma de administración).

Hay que considerar otras causas de osteoporosis distintas de la deficiencia de estrógenos y del envejecimiento.

Antes de iniciar el tratamiento con FOSAMAX 10 mg debe corregirse la hipocalcemia (véase 4.3 Contraindicaciones). Deberían tratarse asimismo eficazmente otras alteraciones del metabolismo mineral (como deficiencia de la vitamina D). En pacientes con estas alteraciones, debe de vigilarse el calcio sérico y los síntomas de hipocalcemia durante el tratamiento con FOSAMAX.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Es probable que, si se toman al mismo tiempo, los suplementos de calcio, los antiácidos y otros medicamentos orales interfieran la absorción de FOSAMAX 10 mg. Por tanto, los pacientes deben esperar como mínimo media hora después de tomar FOSAMAX 10 mg antes de ingerir cualquier otro fármaco oral.

En algunos estudios sobre osteoporosis postmenopáusica, algunas mujeres recibieron estrógenos (intravaginales, transdérmicos u orales) durante la administración de FOSAMAX 10 mg. No se descubrieron experiencias indeseables atribuibles al uso simultáneo de estas medicaciones.

No cabe esperar ninguna otra interacción farmacológica de relevancia clínica basándose en los efectos sobre la fijación a proteínas, la excreción renal o el metabolismo de otros fármacos (véase 5.2 Propiedades farmacocinéticas), y no se ha observado ninguna con FOSAMAX 10 mg en estudios de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.

4.6 Embarazo y lactancia

Utilización durante el embarazo

FOSAMAX 10 mg no ha sido estudiado en las mujeres embarazadas y no se les debe administrar.

En los estudios de toxicidad del desarrollo, no hubo efectos adversos con dosis superiores a 25 mg/kg/día en ratas, ni a 35 mg/kg/día en conejos.

Utilización durante la lactancia

FOSAMAX 10 mg no ha sido estudiado en mujeres durante la lactancia y no se les debe administrar.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay datos que sugieran que FOSAMAX 10 mg altera la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Estudios clínicos

En los estudios clínicos, la tolerabilidad de FOSAMAX 10 mg fue generalmente buena. En estudios de hasta 5 años de duración, las reacciones adversas fueron habitualmente leves y no obligaron a la suspensión del tratamiento.

Tratamiento de la osteoporosis

Mujeres postmenopáusicas

En dos estudios multicéntricos, a doble ciego, controlados con placebo, de tres años de duración con un diseño prácticamente idéntico, los perfiles globales de seguridad de FOSAMAX en dosis de 10 mg/día y del placebo fueron similares. Los investigadores comunicaron los siguientes acontecimientos adversos gastrointestinales como posible, probable o definitivamente relacionados con el fármaco en ≥ 1 % de los pacientes tratados con 10 mg/día de FOSAMAX y con una incidencia mayor que en los pacientes tratados con placebo: dolor abdominal (6,6 % con FOSAMAX 10 mg, 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 %).

Raramente aparecieron exantema o eritema.

Además, en estos estudios clínicos los investigadores comunicaron los siguientes acontecimientos adversos adicionales como posible, probable o definitivamente relacionados con el fármaco en ≥ 1 % de los pacientes tratados con 10 mg/día con FOSAMAX y con una incidencia mayor que en pacientes tratados con placebo: dolor musculoesquelético (hueso, músculo o articulación) (4,1 % con FOSAMAX 10 mg, 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 a dos años (años de tratamiento 4 y 5) de los antedichos estudios, el perfil global de seguridad con FOSAMAX 10 mg/día fue similar al observado durante el periodo de tres años controlado con placebo. Adicionalmente, la proporción de pacientes que discontinuaron FOSAMAX 10 mg/día debido a alguna experiencia clínica adversa fue similar a la obtenida durante los tres primeros años del estudio.

Varones

En un estudio en varón multicéntrico a doble ciego controlado con placebo de dos años de duración, el perfil de seguridad de FOSAMAX 10 mg/día en 146 varones fue prácticamente similar al observado en mujeres postmenopáusicas. El abandono del tratamiento debido a cualquier reacción adversa clínica se produjo en el 2,7% de los varones tratados con FOSAMAX 10 mg/día y en el 10,5% de los tratados con placebo.

Experiencia tras la comercialización

Durante los estudios clínicos y/o el uso después de la comercialización se han comunicado también las siguientes reacciones adversas:

[*Frecuentes* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *Poco frecuentes* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), *Raras* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), *Muy raras* ($< 1/10.000$), *frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)]

Trastornos del sistema inmunológico:

Raras: reacciones de hipersensibilidad, como urticaria y angioedema

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Raras: hipocalcemia sintomática, normalmente en asociación con factores predisponentes. (Ver sección 4.4)

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: cefalea

Trastornos oculares:

Raras: uveítis, escleritis, episcleritis

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, diarrea, flatulencia, úlcera esofágica*, disfagia*, distensión abdominal, regurgitación ácida

Poco frecuentes: náuseas, vómitos, gastritis, esofagitis*, erosiones esofágicas*, melena

Raras: estenosis esofágica*, ulceración orofaríngea*, PUHs (perforación, úlceras, hemorragia) gastrointestinales superiores (ver sección 4.4)

* Ver secciones 4.2 y 4.4.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: erupción cutánea, prurito, eritema

Raras: erupción cutánea con fotosensibilidad

Muy raras y notificaciones aisladas: casos aislados de reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: dolor musculoesquelético (óseo, muscular o articular)

Raras: se ha comunicado osteonecrosis de la mandíbula en pacientes tratadas con bisfosfonatos. La mayoría de los informes se refieren a pacientes con cáncer, pero estos casos también se han comunicado en pacientes tratadas de osteoporosis. La osteonecrosis de la mandíbula normalmente se asocia con extracción dental y/o infección local. El diagnóstico de cáncer, la quimioterapia, la radioterapia, los corticosteroides, una escasa higiene bucal y fumar también parecen ser factores de riesgo; dolor musculoesquelético (óseo, muscular o articular) grave (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Raras: síntomas transitorios propios de una respuesta de fase aguda (mialgia, malestar y, raramente, fiebre), normalmente al comienzo del tratamiento.

Resultados de las pruebas de laboratorio

En estudios controlados, a doble ciego, multicéntricos, se produjeron descensos asintomáticos, leves y transitorios del calcio y del fosfato séricos en aproximadamente el 18 y el 10 %, respectivamente, de los pacientes tratados con FOSAMAX 10 mg, en comparación con el 12 y 3 % de las que recibieron placebo. Sin embargo, las incidencias de descenso del calcio sérico a < 8,0 mg/dl (2,0 mM) y del fosfato sérico a ≤ 2,0 mgP/dl (0,65 mM) fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

Durante la experiencia después de la comercialización, se han comunicado las siguientes reacciones adversas (de frecuencia desconocida):

Trastornos del sistema nervioso: mareos

Trastornos del oído y del laberinto: vértigo

Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo: hinchazón articular

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, edema periférico

4.9 Sobredosis

Tras la administración de una dosis oral única se apreció una letalidad significativa en ratas y ratones hembra al aplicar 552 mg/kg (3.256 mg/m²) y 966 mg/kg (2.898 mg/m²) (equivalentes a dosis orales humanas* de 27.600 y 48.300 mg), respectivamente. En los machos, estos valores fueron ligeramente mayores, 626 y 1.280 mg/kg, respectivamente. No hubo letalidad en perros al administrar dosis orales de hasta 200 mg/kg (4.000 mg/m²) (equivalentes a dosis orales humanas* de 10.000 mg).

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con FOSAMAX 10 mg. A consecuencia de la sobredosis pueden aparecer hipocalcemia, hipofosfatemia y acontecimientos adversos gastrointestinales como dolor de estómago, pirosis, esofagitis, gastritis o úlcera. Deben administrarse leche o antiácidos para fijar el alendronato. Dado el riesgo de irritación esofágica, no debe inducirse el vómito y el paciente debe mantenerse en posición erguida.

*Basadas en un peso del paciente de 50 kg

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

El alendronato es un bisfosfonato. En estudios en animales, el alendronato se localiza preferentemente en las zonas de resorción ósea, específicamente bajo los osteoclastos e inhibe la resorción ósea osteoclástica sin efecto directo sobre la formación de hueso. Como la formación ósea y la resorción van paralelas, se reduce también la formación ósea, si bien ésta supera a la resorción ósea y así se gana progresivamente masa ósea. Durante la exposición al alendronato, se forma hueso normal que incorpora alendronato en su matriz, en la que es farmacológicamente inactivo.

La actividad inhibitoria relativa sobre la resorción ósea y la mineralización del alendronato y el etidronato se compararon en ratas en proceso de crecimiento. La menor dosis de alendronato que interfirió la mineralización ósea (y produjo osteomalacia) superó 6.000 veces a la dosis que inhibía la resorción. El cociente correspondiente al etidronato fue de 1 a 1. Estos datos indican que, a diferencia del etidronato, la administración de dosis terapéuticas de alendronato es muy poco probable que produzca osteomalacia.

Osteoporosis en mujeres postmenopáusicas

La osteoporosis se caracteriza por una masa ósea baja y el aumento del riesgo de fractura, generalmente de la columna vertebral, las caderas y las muñecas. La padecen tanto los varones como las mujeres, pero es más frecuente en las mujeres después de la menopausia, cuando se incrementa el recambio óseo y el índice de resorción ósea supera al de formación ósea, con lo que se produce la pérdida de masa ósea.

La administración oral diaria de alendronato a mujeres postmenopáusicas provocó cambios bioquímicos que indicaban una inhibición de la resorción ósea dependiente de la dosis, incluida la supresión del calcio urinario y de los marcadores urinarios de la degradación del colágeno óseo (como la hidroxiprolina, la desoxipiridinolina y los N-telopéptidos cruzados del colágeno de tipo I). Estas alteraciones bioquímicas retornaron a los valores iniciales sólo tres semanas después de suspender el alendronato a pesar de la prolongada retención de alendronato en el esqueleto.

El tratamiento a largo plazo de la osteoporosis con FOSAMAX 10 mg/día (hasta cinco años) redujo la excreción urinaria de marcadores de la resorción ósea, desoxipiridinolina y los N-telopéptidos cruzados del colágeno tipo I, aproximadamente en un 50% y 70%, respectivamente, hasta alcanzar niveles similares a los observados en mujeres premenopáusicas sanas. La supresión de la resorción ósea, indicada por este parámetro, fue evidente ya al primer mes, y a los tres a seis meses alcanzó una meseta que se mantuvo durante toda la duración del tratamiento con FOSAMAX 10 mg. Además, los marcadores de la resorción ósea, osteocalcina sérica y la fosfatasa alcalina específica del hueso, estaban también reducidos, aproximadamente, en un 50 % y la fosfatasa alcalina sérica en aproximadamente un 25-30 %, respectivamente, y alcanzaron la meseta después de 6-12 meses.

Tratamiento

Efecto sobre la densidad mineral ósea

La eficacia del tratamiento con 10 mg al día de FOSAMAX de las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis se demostró en cuatro estudios clínicos de dos o tres años de duración. En los pacientes que recibían 10 mg/día de FOSAMAX, los incrementos medios de la densidad mineral ósea (DMO) de la columna vertebral, del cuello femoral y del trocánter a los tres años en los datos agrupados de los dos estudios más extensos de diseño prácticamente idéntico fueron del 8,82, 5,90 y 7,81 %, respectivamente, con relación al placebo.

Estos incrementos fueron muy significativos si se comparaban con los valores basales al comienzo del estudio y con la administración de placebo en las localizaciones donde se evaluó la DMO en cada estudio. La DMO corporal total también aumentó claramente en ambos estudios, lo que sugiere que el incremento de la masa ósea de la columna lumbar y de las caderas no se produjo a expensas de otras zonas del esqueleto. El aumento de la DMO fue evidente ya a los tres meses y continuó durante los tres años de tratamiento sin mostrar signos de estar alcanzando la meseta. En los dos años de extensión de estos estudios el tratamiento con FOSAMAX 10 mg/día resultó en un incremento continuo de la DMO en columna lumbar y trocánter (incremento adicional absoluto entre los años 3 y 5: columna lumbar, 0,94%; trocánter, 0,88%). La DMO del cuello femoral, antebrazo, y corporal total se mantuvo. Por tanto, FOSAMAX 10 mg invierte la progresión de la osteoporosis. Su eficacia

resultó similar cualquiera que fuesen la edad, la raza, la tasa basal de recambio óseo, la función renal y el uso de una amplia gama de medicamentos de administración frecuente.

En pacientes con osteoporosis postmenopáusicas, tratados con FOSAMAX 10 mg/día durante uno o dos años, se evaluaron los efectos de la interrupción del tratamiento. Tras el cese de la medicación, el recambio óseo volvió gradualmente a los niveles antes del tratamiento, y la DMO no aumentó más aunque no se observó una pérdida acelerada de masa ósea. Estos datos indican que el tratamiento diario con FOSAMAX 10 mg debe ser continuo para producir un incremento progresivo de la masa ósea.

Efecto sobre la incidencia de fractura

El análisis de los datos agrupados obtenidos con todas las dosis al final de los tres años en los dos grandes estudios de tratamiento reveló una reducción estadística y clínicamente significativa del 48 % de la proporción de pacientes tratados con alendronato que sufrieron una o más fracturas vertebrales (3,2 %), en comparación con las que recibieron placebo (6,2 %). Además, de los pacientes que sufrieron alguna fractura vertebral, los tratados con alendronato tuvieron menor pérdida de talla (5,9 mm con alendronato, 23,3 mm con placebo) debido al menor número y gravedad de fracturas.

Además, el análisis de los datos agrupados con dosis $\geq 2,5$ mg procedentes de 5 estudios de dos o tres años de duración incluyendo los dos grandes estudios de tratamiento reveló una reducción significativa del 29 % en la incidencia de fracturas no vertebrales (9,0 % con alendronato y 12,6 % con placebo).

El Fracture Intervention Trial (FIT) consistió en dos estudios controlados con placebo: un estudio de tres años de duración con 2.027 que tenían al menos una fractura vertebral basal (por compresión) y un estudio de cuatro años de duración con 4.432 pacientes con una masa ósea baja pero sin fractura vertebral basal, el 37% de ellos tenía osteoporosis definida por una DMO del cuello femoral basal por lo menos 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media para mujeres adultas jóvenes. En todas las pacientes con osteoporosis de ambos estudios FIT, alendronato redujo la incidencia de: ≥ 1 fractura vertebral en un 48%, fracturas vertebrales múltiples en un 87%, ≥ 1 fractura vertebral dolorosa en un 45%, cualquier fractura dolorosa en un 31% y fractura de cadera en un 54%.

Además, en la población de pacientes con fractura vertebral basal, el tratamiento con alendronato redujo significativamente la incidencia de ingresos hospitalarios debidos a cualquier causa (24,9 % frente al 30,4 %, reducción de un 20%). Esta diferencia parece estar relacionada, al menos parcialmente, con la reducción en la incidencia de fracturas.

Globalmente, estos resultados demuestran la consecuente eficacia de alendronato para reducir la incidencia de fracturas de la columna vertebral y cadera, que son las localizaciones de fractura osteoporótica que se asocian a una mayor morbilidad.

Histología ósea

La histología ósea de 270 pacientes postmenopáusicas con osteoporosis que recibieron una dosis de FOSAMAX que osciló entre 1 y 20 mg/día durante 1, 2 ó 3 años reveló una mineralización y estructura normales y la esperada disminución del recambio óseo en comparación con el placebo. Estos datos indican que el hueso formado durante la terapia con FOSAMAX es de calidad normal.

Tratamiento de la osteoporosis en varones

Aunque la osteoporosis es menos común en varones que en mujeres postmenopáusicas, una proporción significativa de fracturas osteoporóticas ocurren en varones. La prevalencia de deformidades vertebrales parece ser similar en varones y en mujeres. El tratamiento de varones con osteoporosis con FOSAMAX 10 mg/día durante dos años redujo la excreción urinaria de los N-telopéptidos cruzados del colágeno tipo 1 en aproximadamente un 60% y la fosfatasa alcalina específica del hueso en aproximadamente un 40%.

La eficacia de FOSAMAX 10 mg una vez al día en varones con osteoporosis se demostró en un estudio a dos años, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, con un total de 241 varones con edades de entre 31 y 87 años (media, 63). Todos los pacientes en el estudio tuvieron o: 1) una desviación de la DMO ≤ -2 en el cuello femoral y ≤ -1 en la columna vertebral, o 2) una fractura osteoporótica basal y una desviación de la DMO ≤ -1 en el cuello femoral. A los dos años, los incrementos medios relativos a placebo en la DMO en varones en tratamiento con FOSAMAX 10 mg/día fueron significativos en los siguientes lugares: columna vertebral, 5,3%;

cuello femoral, 2,6%; trocánter, 3,1%; y corporal total, 1,6%. Las respuestas sobre la DMO fueron similares independientemente de la edad (≥ 65 años frente a < 65 años), función gonadal (testosterona basal < 9 ng/dl frente a ≥ 9 ng/dl), o DMO basal (desviación en cuello femoral y columna vertebral $\leq -2,5$ frente a $> 2,5$). El tratamiento con FOSAMAX redujo también la pérdida de altura (FOSAMAX, -0,6 mm frente a placebo, -2,4 mm. Además, estos datos sugieren que FOSAMAX podría reducir la incidencia de fracturas osteoporóticas en varones con osteoporosis establecida. Sin embargo, se necesitan todavía más datos a largo plazo para confirmar esta hipótesis.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En relación con una dosis de referencia intravenosa (IV), la biodisponibilidad oral de alendronato fue, en la mujer, del 0,7 % para una dosis que osciló entre 5 y 40 mg y se administró después del ayuno nocturno y dos horas antes de un desayuno normalizado. La biodisponibilidad oral en hombres (0,6%) fue similar a la de las mujeres. La biodisponibilidad disminuía de forma similar (aproximadamente un 40 %) si el alendronato se administraba una hora o media hora antes de un desayuno normalizado.

En los estudios de osteoporosis, FOSAMAX fue efectivo cuando se administró al menos 30 minutos antes de la primera comida o bebida del día.

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

Distribución

Los estudios efectuados en ratas demuestran que el alendronato se distribuye transitoriamente por los tejidos blandos después de la administración IV de 1 mg/kg, pero a continuación se redistribuye rápidamente hacia el hueso o se excreta por la orina. El volumen de distribución medio en el estado en "equilibrio", con exclusión del hueso, es como mínimo de 28 litros en el hombre. La concentración plasmática del fármaco tras la administración de una dosis terapéutica por vía oral es demasiado baja para poder detectarla mediante análisis (< 5 ng/ml). La fijación a proteínas en el plasma humano es aproximadamente de un 78 %.

Biotransformación

No hay datos evidentes de que alendronato se metabolice en los animales o en el hombre.

Eliminación

Después de administrar una dosis única de [14 C] alendronato por vía IV, se excretó aproximadamente el 50 % de la radiactividad con la orina durante las primeras 72 horas y la recuperación de radiactividad fue mínima o nula en las heces. Tras la aplicación de una dosis única de 10 mg por vía IV, el aclaramiento renal de alendronato fue de 71 ml/min. La concentración plasmática disminuyó más de un 95% durante las primeras 6 horas tras la administración IV. Se estima que la semivida terminal en el hombre supera los 10 años, lo que refleja la liberación de alendronato del esqueleto. Alendronato no se excreta mediante los sistemas de transporte ácidos o básicos del riñón en las ratas y, por tanto, no se piensa que interfiera la excreción de otros fármacos por la eliminación mediante estos sistemas en el hombre.

Características en los pacientes

Los estudios preclínicos muestran que el fármaco que no se deposita en el hueso se excreta rápidamente por la orina. No se hallaron datos sugestivos de saturación de la captación ósea tras el tratamiento crónico con dosis IV 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 los pacientes con insuficiencia renal. Así, cabe esperar una acumulación mayor en el hueso de los pacientes con insuficiencia renal (véase 4.2 Posología y forma de administración).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En especies animales de experimentación los principales órganos diana para toxicidad fueron los riñones y el tracto gastrointestinal. La toxicidad renal se observó solamente a dosis mayores de 2 mg/kg/día por vía oral (10 veces la dosis recomendada) y en exámenes histológicos fue evidente solamente en pequeños focos de nefritis ampliamente dispersos, sin evidencia de efectos sobre la función renal. La toxicidad gastrointestinal, observada solamente en roedores, ocurrió a dosis mayores de 2,5 mg/kg/día y parece ser debida a un efecto directo sobre la mucosa. No hay información adicional relevante.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina, lactosa anhidra, croscarmelosa sódica, estearato magnésico y cera de carnauba.

6.2 Incompatibilidades

Ninguna.

6.3 Período de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Ninguna.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase conteniendo 28 comprimidos en blister de aluminio/PVC.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna.

La eliminación del medicamento utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MERCK SHARP & DOHME DE ESPAÑA, S.A.
Josefa Valcárcel, 38
28027 - MADRID

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

61.249

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

26 de junio de 1996.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2009.