

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FOSAMAX 10 mg comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido contiene 10 mg de ácido alendrónico (como sal sódica trihidratada).

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 103,95 mg de lactosa (como 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 adultos para el tratamiento de la osteoporosis de las mujeres postmenopáusicas para prevenir fracturas.

#### 4.2. Posología y forma de administración

#### Posología

La dosis recomendada es un comprimido de 10 mg una vez al día. No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bisfosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente considerando los beneficios y riesgos potenciales de FOSAMAX para cada paciente de forma individualizada, sobre todo tras 5 o más años de uso.

#### *Personas de edad avanzada*

En estudios 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 personas de edad avanzada.

#### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina mayor de 35 ml/min. Debido a la falta de experiencia, alendronato no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal en los que el aclaramiento de creatinina sea menor de 35 ml/min.

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de FOSAMAX en niños ni en adolescentes (menores de 18 años). Este medicamento no se debe utilizar en niños ni en adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles para ácido alendrónico en la población pediátrica están descritos en la sección 5.1.

### Forma de administración

Vía oral.

*Para permitir la adecuada absorción de alendronato:*

FOSAMAX 10 mg se debe tomar como mínimo 30 minutos antes de la primera comida, bebida o medicamento del día, con agua del grifo únicamente. Otras bebidas (incluida el agua mineral), los alimentos y algunos medicamentos pueden reducir la absorción de alendronato (ver sección 4.5).

*Para facilitar la llegada al estómago y, por tanto, reducir la posible irritación local y esofágica/reacciones adversas (ver sección 4.4):*

- FOSAMAX 10 mg sólo se debe tomar en el momento de levantarse por la mañana tragándolo con un vaso lleno de agua (no menos de 200 ml).
- Las pacientes sólo deben tragar FOSAMAX 10 mg 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.
- Después de tomar FOSAMAX 10 mg, la paciente no se deberá tumbar hasta que hayan transcurrido al menos 30 minutos y hasta después de la primera comida del día.
- No se debe tomar FOSAMAX 10 mg al acostarse ni antes de levantarse por la mañana.

Las pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D si su ingestión con la dieta es inadecuada (ver sección 4.4).

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Anormalidades esofágicas y otros factores 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.
- Hipocalcemia.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Reacciones adversas del tracto gastrointestinal superior

Alendronato puede producir irritación local de la mucosa de la parte superior del aparato digestivo. Debido al potencial de empeoramiento de enfermedades subyacentes, alendronato se debe administrar con precaución a las pacientes con trastornos activos de la parte superior del aparato digestivo como disfagia, enfermedades 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 con esófago de Barrett diagnosticado, el médico debe tener en cuenta los beneficios y riesgos potenciales de alendronato para cada paciente de forma individual.

En pacientes tratadas con alendronato se han descrito efectos esofágicos (algunas veces graves y que requirieron hospitalización), como esofagitis, úlceras y erosiones esofágicas, raramente seguidas de estenosis esofágica. Por tanto, los médicos deben vigilar la posible aparición de signos o síntomas que sugieran una posible reacción esofágica, y se debe instruir a las pacientes para que interrumpan la toma de alendronato y acudan de inmediato al médico si desarrollan síntomas de irritación esofágica, como disfagia, dolor al tragar o dolor retrosternal, aparición o empeoramiento de la pirosis.

El riesgo de efectos esofágicos indeseables graves parece ser mayor en las pacientes que toman alendronato inadecuadamente y/o que siguen tomando alendronato después de desarrollar síntomas que sugieran irritación esofágica. Es muy importante que la paciente reciba y entienda las instrucciones completas de posología (ver sección 4.2). Se debe informar a la paciente que el incumplimiento de estas instrucciones puede aumentar su riesgo de problemas esofágicos.

A pesar de que en los extensos ensayos clínicos no se ha observado incremento de riesgo, ha habido raramente notificaciones (postcomercialización) de úlceras gástricas y duodenales, algunas graves y con complicaciones.

#### Osteonecrosis mandibular

Se ha comunicado osteonecrosis mandibular, normalmente asociada a extracción dental y/o a infección local (incluyendo osteomielitis), en pacientes con cáncer que estaban recibiendo regímenes de tratamiento que incluyen principalmente bisfosfonatos administrados por vía intravenosa. La mayoría de estas pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticosteroides. Se ha comunicado también osteonecrosis mandibular en pacientes con osteoporosis que estaban recibiendo bisfosfonatos por vía oral.

Se deben tener en cuenta los siguientes factores de riesgo cuando se evalúe el riesgo individual de desarrollar osteonecrosis mandibular:

- potencia del bisfosfonato (máxima para ácido zoledrónico), vía de administración (ver arriba) y dosis acumulada
- cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, inhibidores de la angiogénesis, fumar
- antecedentes de enfermedad dental, higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal, procesos dentales invasivos y dentaduras postizas deficientemente ajustadas.

Se debe considerar realizar una revisión dental con un tratamiento odontológico preventivo adecuado antes de empezar el tratamiento con bisfosfonatos orales en pacientes con una situación dental deficiente y con factores de riesgo concomitantes (por ejemplo cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, inhibidores de la angiogénesis, higiene bucal deficiente, fumadores).

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

La opinión clínica del médico debe guiar el plan de tratamiento de cada paciente, en base a la evaluación individual del beneficio/riesgo.

Durante el tratamiento con bisfosfonatos, se debe animar a todas las pacientes a que mantengan una buena higiene oral, a que reciban revisiones dentales rutinarias y a que comuniquen cualquier síntoma oral, como movilidad dental, dolor o inflamación.

#### Osteonecrosis del conducto auditivo externo

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bisfosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia; existen también factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bisfosfonatos y presentan síntomas auditivos como dolor o secreción, o infecciones de oído crónicas.

### Dolor musculoesquelético

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 (ver sección 4.8). El tiempo hasta la aparición de los síntomas varía desde un día hasta varios meses después de empezar el tratamiento. La mayoría de las 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.

### Fracturas atípicas del fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunas pacientes tienen dolor en el muslo o en la ingle, a menudo asociado con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas a meses antes de que se presente la fractura femoral completa. Las fracturas son generalmente 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 ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio/riesgo, en aquellas pacientes en las que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

Durante el tratamiento con bisfosfonatos se debe advertir a las pacientes que notifiquen cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle. En cualquier paciente que presente dichos síntomas se debe valorar si existe fractura de fémur incompleta.

### Reacciones cutáneas

En la experiencia después de la comercialización, se han notificado casos raros de reacciones cutáneas graves incluido síndrome de Stevens Johnson y necrosis epidérmica tóxica.

### Insuficiencia renal

No se recomienda alendronato en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina inferior a 35 ml/min (ver sección 4.2).

### Metabolismo óseo y mineral

Se deben considerar otras causas de osteoporosis además de la deficiencia de estrógenos y el envejecimiento.

Antes de comenzar el tratamiento con alendronato se debe corregir la hipocalcemia (ver sección 4.3). Asimismo, se deben tratar de forma eficaz otras alteraciones que afecten al metabolismo mineral (como la deficiencia de vitamina D e hipoparatiroidismo). En pacientes con estas alteraciones, se debe vigilar el calcio sérico y los síntomas de hipocalcemia durante el tratamiento con FOSAMAX.

Debido a los efectos positivos de alendronato al aumentar el mineral óseo, 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 normalmente 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, deficiencia de vitamina D y malabsorción de calcio).

Es especialmente importante asegurar la adecuada ingestión de calcio y de vitamina D en pacientes que están recibiendo glucocorticoides.

### Excipientes

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, alimentos y bebidas (incluida el agua mineral), los suplementos de calcio, los antiácidos y otros medicamentos orales interfieran la absorción de alendronato. Por tanto, las pacientes deben esperar como mínimo media hora después de tomar alendronato antes de ingerir cualquier otro medicamento oral (ver secciones 4.2 y 5.2).

No es de esperar ninguna otra interacción de importancia clínica con medicamentos. En estudios clínicos, algunas mujeres recibieron estrógenos (intravaginales, transdérmicos u orales) durante la administración de alendronato. No se descubrieron experiencias indeseables atribuibles al uso simultáneo de estas medicaciones.

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

Aunque no se realizaron 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 clínicas adversas.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de alendronato en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Alendronato administrado durante el embarazo en ratas causó distocia relacionada con hipocalcemia (ver sección 5.3). No se debe utilizar FOSAMAX durante el embarazo.

### Lactancia

Se desconoce si alendronato/metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. FOSAMAX no se debe utilizar durante la lactancia.

### Fertilidad

Los bisfosfonatos se incorporan a la matriz ósea, y se liberan de ella gradualmente durante un periodo de años. La cantidad de bisfosfonato incorporado en hueso adulto, y por lo tanto, la cantidad disponible para su liberación a la circulación sistémica, está directamente relacionada con la dosis y la duración del uso de bisfosfonatos (ver sección 5.2). No hay datos sobre el riesgo fetal en humanos. Sin embargo, existe un riesgo teórico de daño fetal, predominantemente esquelético, si una mujer se queda embarazada tras completar un curso de tratamiento con bisfosfonatos. No se ha estudiado el impacto sobre el riesgo que tienen variables como el tiempo entre la interrupción de la terapia con bisfosfonatos hasta la concepción, el bisfosfonato concreto utilizado y la vía de administración (intravenosa *versus* oral).

## **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia directa de FOSAMAX sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Las pacientes pueden experimentar ciertas reacciones adversas (por ejemplo visión borrosa,

mareo y dolor óseo, muscular o articular graves (ver sección 4.8)) que pueden influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### 4.8. Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

En un estudio de un año de duración en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, el perfil de seguridad global de alendronato semanal 70 mg (n=519) y FOSAMAX 10 mg/día (n=370) fue similar.

En dos estudios de tres años de duración con un diseño prácticamente idéntico, el perfil de seguridad global de FOSAMAX 10 mg/día y placebo en mujeres postmenopáusicas (FOSAMAX 10 mg: n=196, placebo: n=397) fue similar.

A continuación se presentan las experiencias adversas notificadas por los investigadores como posible, probable o definitivamente relacionadas con el fármaco, producidas en  $\geq 1\%$  en cualquier grupo de tratamiento del estudio de un año o en  $\geq 1\%$  de las pacientes tratadas con FOSAMAX 10 mg/día y con una mayor incidencia que en las que recibieron placebo en los estudios de tres años:

	Estudio de un año		Estudios de tres años	
	Alendronato semanal 70 mg (n = 519) %	FOSAMAX 10 mg/día (n = 370) %	FOSAMAX 10 mg/día (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
<i>Gastrointestinales</i>				
Dolor abdominal	3,7	3,0	6,6	4,8
Dispepsia	2,7	2,2	3,6	3,5
Regurgitación ácida	1,9	2,4	2,0	4,3
Náuseas	1,9	2,4	3,6	4,0
Distensión abdominal	1,0	1,4	1,0	0,8
Estreñimiento	0,8	1,6	3,1	1,8
Diarrea	0,6	0,5	3,1	1,8
Disfagia	0,4	0,5	1,0	0,0
Flatulencia	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastritis	0,2	1,1	0,5	1,3
Úlcera gástrica	0,0	1,1	0,0	0,0
Úlcera esofágica	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Musculoesqueléticas</i>				
Dolor musculoesquelético (óseo, muscular o articular)	2,9	3,2	4,1	2,5
Calambres musculares	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Neurológicas</i>				
Cefalea	0,4	0,3	2,6	1,5

##### Tabla de reacciones adversas

Durante los estudios clínicos y/o después de la comercialización, también se han notificado las siguientes experiencias adversas:

Las definiciones de frecuencias son: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$  incluyendo casos aislados)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
-------------------------------------	------------	---------------------

<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Raras	reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria y angioedema
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Raras	hipocalcemia sintomática, a menudo asociada con factores predisponentes <sup>§</sup>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Frecuentes	cefalea, mareo <sup>†</sup>
	Poco frecuentes	disgeusia <sup>†</sup>
<b>Trastornos oculares</b>	Poco frecuentes	inflamación ocular (uveítis, escleritis o episcleritis)
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Frecuentes	vértigo <sup>†</sup>
	Muy raras	osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Frecuentes	dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, diarrea, flatulencia, úlcera esofágica*, disfagia*, distensión abdominal, regurgitación ácida
	Poco frecuentes	náuseas, vómitos, gastritis, esofagitis*, erosiones esofágicas*, melenas <sup>†</sup>
	Raras	constricción esofágica*, ulceración orofaríngea*, PUSs (perforación, úlceras, sangrado) gastrointestinales superiores <sup>§</sup>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Frecuentes	alopecia <sup>†</sup> , prurito <sup>†</sup>
	Poco frecuentes	erupción, eritema
	Raras	erupción con fotosensibilidad, reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica <sup>‡</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Muy frecuentes	dolor musculoesquelético (óseo, muscular o articular) en ocasiones grave <sup>†§</sup>
	Frecuentes	hinchazón articular <sup>†</sup>
	Raras	osteonecrosis mandibular <sup>‡§†</sup> ; fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Frecuentes	astenia <sup>†</sup> , edema periférico <sup>†</sup>
	Poco frecuentes	síntomas transitorios propios de una respuesta de fase aguda (mialgia, malestar general y, raramente, fiebre), típicamente asociados con el inicio del tratamiento <sup>†</sup>

<sup>§</sup>Ver sección 4.4

<sup>†</sup>La frecuencia en los ensayos clínicos fue similar en el grupo con medicamento y en el grupo con placebo.

\*Ver secciones 4.2 y 4.4

<sup>‡</sup>Esta reacción adversa se identificó durante la vigilancia después de la comercialización. La frecuencia de rara se estimó en base a los ensayos clínicos relevantes.

<sup>†</sup> Se ha informado osteonecrosis de mandíbula en pacientes tratadas con bisfosfonatos. La mayoría de los informes hacen referencia a pacientes con cáncer, pero estos casos también se han informado en pacientes tratadas por osteoporosis. La osteonecrosis de mandíbula está generalmente asociada con extracciones dentales y/o infecciones locales (incluyendo osteomielitis). El diagnóstico de cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, inhibidores de la angiogénesis, higiene bucal deficiente y el tabaquismo son también considerados como factores de riesgo (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### 4.9. Sobredosis

##### Síntomas

A consecuencia de la sobredosis oral pueden aparecer hipocalcemia, hipofosfatemia y acontecimientos adversos gastrointestinales superiores como dolor de estómago, pirosis, esofagitis, gastritis o úlcera.

### Tratamiento

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con alendronato. Se deben administrar leche o antiácidos para unir alendronato. Dado el riesgo de irritación esofágica, no se debe inducir el vómito y la paciente se debe mantener en posición erguida.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Bisfosfonato, para el tratamiento de enfermedades óseas  
Código ATC: M05B A04

### Mecanismo de acción

Alendronato es un bisfosfonato. En estudios en animales, 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 a 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 de alendronato y 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 a etidronato fue de 1 a 1. Estos datos indican que, a diferencia de etidronato, la administración de dosis terapéuticas de alendronato es muy poco probable que produzca osteomalacia.

### Eficacia clínica y seguridad

#### *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 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 postmenopáusica, 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:  $\geq 1$  fractura vertebral en un 48 %, fracturas vertebrales múltiples en un 87 %,  $\geq 1$  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  $\leq -2$  en el cuello femoral y  $\leq -1$  en la columna vertebral, o 2) una fractura osteoporótica basal y una desviación de la DMO  $\leq -1$  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 ( $\geq 65$  años frente a  $< 65$  años), función gonadal (testosterona basal  $< 9$  ng/dl frente a  $\geq 9$  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.

### Hallazgos de laboratorio

En los estudios clínicos, se produjeron descensos asintomáticos, leves y transitorios del calcio y del fosfato séricos en aproximadamente el 18 y el 10 %, respectivamente, de las pacientes tratadas con alendronato 10 mg/día, 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 mmol/l) y del fosfato sérico a  $\leq 2,0$  mg/dl (0,65 mmol/l) fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

### Población pediátrica

Alendronato sódico se ha estudiado en un número pequeño de pacientes menores de 18 años de edad con osteogénesis imperfecta. Los resultados son insuficientes para apoyar el uso de alendronato sódico en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

En relación con una dosis de referencia intravenosa (IV), la biodisponibilidad oral de alendronato en mujeres fue del 0,7 % para una dosis que osciló entre 5 y 40 mg cuando 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 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 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 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 de equilibrio, a excepción del hueso, es como mínimo de 28 litros en el hombre. Las concentraciones plasmáticas del fármaco tras la administración de una dosis terapéutica por vía oral son demasiado bajas para poder detectarla mediante análisis (< 5 ng/ml). La fijación a proteínas en el plasma humano es aproximadamente de un 78 %.

### Metabolismo o 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 [<sup>14</sup>C] alendronato por vía IV, 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 IV, el aclaramiento renal de alendronato fue de 71 ml/min. Las concentraciones plasmáticas disminuyeron 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 desde el 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 medicamentos por la eliminación mediante estos sistemas en el hombre.

### Insuficiencia renal

Los estudios preclínicos muestran que el fármaco que no se deposita en el hueso se excreta rápidamente en orina. No se hallaron datos 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 las pacientes con insuficiencia renal. Así, cabe esperar una acumulación mayor en el hueso de las pacientes con insuficiencia renal (ver 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 de magnesio y  
cera de carnauba.

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Envase conteniendo 28 comprimidos en blister de aluminio/PVC.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **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**

Fecha de la primera autorización: 31 de julio de 1996  
Fecha de la última renovación: 31 de julio de 2011

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero 2018