

I. Denominación distintiva

FOSAMAX PLUS®

II. Denominación genérica

Alendronato sódico/Colecalciferol.

III. Forma Farmacéutica y Formulación

Comprimidos.

Cada comprimido contiene:

Alendronato sódico trihidratado equivalente a de ácido alendrónico	91.37 mg 70 mg
Colecalciferol equivalente a de vitamina D ₃	70 mcg o 140 mcg 2800 UI o 5600 UI
Excipiente cbp	1 comprimido

IV. Indicaciones Terapéuticas

- Tratamiento de la osteoporosis en mujeres post-menopáusicas para prevenir fracturas, incluyendo las de cadera y columna (fracturas vertebrales por compresión) y para ayudar a asegurar la idoneidad de la vitamina D.
- Tratamiento de la osteoporosis en hombres para prevenir fracturas y para ayudar a asegurar la idoneidad de la vitamina D.

V. Farmacocinética y Farmacodinamia

Farmacocinética

Absorción

Alendronato sódico

En relación con una dosis intravenosa (IV) de referencia, en mujeres la biodisponibilidad promedio del alendronato administrado por vía oral fue del 0.64% con las dosis de 5 a 70 mg administradas en ayunas, y dos horas antes de un desayuno estándar. En los hombres la biodisponibilidad por vía oral fue similar (0.6%) a la de las mujeres.

El alendronato en FOSAMAX PLUS (70 mg/2,800 UI) y FOSAMAX PLUS (70 mg/5,600 UI) comprimidos y FOSAMAX® 70 mg tabletas es bioequivalente.

La biodisponibilidad disminuyó en grado similar (aproximadamente 40%) cuando se administró alendronato una hora o media hora antes de un desayuno estándar. En estudios de osteoporosis, FOSAMAX fue eficaz cuando se administró al menos 30 minutos antes del primer alimento o bebida del día.

Cuando se administró alendronato con un desayuno estándar o hasta dos horas después de éste, su biodisponibilidad fue insignificante. La administración concomitante de alendronato con café o jugo de naranja disminuyó su biodisponibilidad en un 60% aproximadamente.

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

Colecalciferol

Tras la administración de FOSAMAX PLUS (70 mg/2,800 UI) en ayunas, y dos horas antes de un desayuno estándar, el promedio del área bajo la curva del tiempo de concentración sérica ($ABC_{0-120 \text{ hrs}}$) para la vitamina D₃ (no ajustada para niveles endógenos de vitamina D₃) fue de 296.4 ng•hr/mL. La concentración sérica máxima promedio ($C_{máx}$) de vitamina D₃ fue de 5.9 ng/mL, y el tiempo mediano hasta la concentración sérica máxima ($T_{máx}$) fue de 12 horas. Tras la administración de FOSAMAX PLUS (70 mg/5,600 UI) en ayunas, y dos horas antes del desayuno, el promedio del área bajo la curva del tiempo de concentración sérica ($ABC_{0-120 \text{ hrs}}$) para la vitamina D₃ (no ajustado para niveles endógenos de vitamina D₃) fue de 490.2 ng•hr/mL. La concentración sérica máxima promedio ($C_{máx}$) de vitamina D₃ fue de 12.2 ng/mL, y el tiempo mediano hasta la concentración sérica máxima ($T_{máx}$) fue de 10.6 horas. La biodisponibilidad de la vitamina D₃ en FOSAMAX PLUS (70 mg/2,800 UI) y FOSAMAX PLUS (70 mg/5,600 UI) es similar a una dosis igual de vitamina D₃ administrada sola.

Distribución

Alendronato sódico

Los estudios en ratas muestran que el alendronato se distribuye momentáneamente en los tejidos blandos después de la administración intravenosa de 1 mg/kg, pero enseguida es re-distribuido hacia el hueso o excretado en la orina. En los seres humanos, el promedio del volumen de distribución en estado de equilibrio, exclusivo del tejido óseo, es de por lo menos 28 L. Las concentraciones del medicamento en el plasma después de dosis orales terapéuticas son demasiado bajas para su detección analítica (menos de 5 ng/mL). Su unión con las proteínas plasmáticas humanas es del 78% aproximadamente.

Colecalciferol

Tras su absorción, la vitamina D₃ entra en la sangre como parte de quilomicrones. La vitamina D₃ se distribuye rápidamente principalmente en el hígado, donde se transforma en 25-hidroxivitamina D₃, la principal forma de almacenamiento. Se distribuyen menores cantidades a los tejidos adiposos y musculares y se almacena como vitamina D₃ en estos sitios para su posterior liberación a la circulación. La vitamina D₃ circulante se une a la proteína de unión de vitamina D.

Metabolismo

Alendronato sódico

No hay ningún indicio de transformación metabólica del alendronato en los animales o los seres humanos.

Colecalciferol

La vitamina D₃ se metaboliza rápidamente mediante hidroxilación en el hígado a 25-hidroxivitamina D₃ y subsecuentemente se metaboliza en los riñones a 1,25-hidroxivitamina D₃, lo cual representa la forma biológicamente activa. Además, la hidroxilación ocurre antes de la eliminación. Un pequeño porcentaje de vitamina D₃ se glucuronida antes de eliminarse.

Eliminación

Alendronato sódico

Después de una dosis IV única de [¹⁴C]alendronato, aproximadamente el 50% de la radiactividad fue excretada en la orina en 72 horas y se encontró poca o ninguna radiactividad en las heces. Después de una dosis IV única de 10 mg, la depuración renal de alendronato fue de 71 mL/min, y su depuración sistémica no fue mayor de 200 mL/min. Sus concentraciones plasmáticas disminuyeron más del 95% en las seis horas siguientes a su administración IV. Se calcula que la vida media terminal de alendronato en los seres humanos es mayor de diez años, como consecuencia de su liberación del esqueleto.

El alendronato no es excretado a través de los sistemas de transporte ácidos o básicos del riñón en ratas, y por lo tanto no se anticipa que interfiera con la excreción de otros fármacos por esos sistemas, en los humanos.

Colecalciferol

Cuando se administró vitamina D₃ radiactiva a voluntarios sanos, la excreción urinaria promedio de radiactividad después de 48 horas fue del 2.4%, y la excreción fecal promedio de radiactividad después de 4 días fue del 4.9%. En ambos casos, la radiactividad excretada fue casi exclusivamente como metabolitos del compuesto original. La vida media promedio de la vitamina D₃ en el suero tras la administración de una dosis vía oral de FOSAMAX PLUS (70 mg/2,800 UI) es aproximadamente de 24 horas.

Características en los pacientes

Los estudios preclínicos muestran que el alendronato que no se deposita en el tejido óseo es excretado rápidamente en la orina. En los animales no se encontró ningún indicio de saturación de la captación ósea tras la administración crónica de dosis IV acumulativas de hasta 35 mg/kg. Aunque no hay información clínica disponible, es probable que, como en los animales, la eliminación de alendronato vía renal disminuirá en los pacientes con deterioro de la función renal. Por lo tanto, en esos pacientes podría esperarse una acumulación un tanto mayor de alendronato en el tejido óseo (véase XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Farmacodinamia

Alendronato sódico

El alendronato es un bisfosfonato que se une a la hidroxiapatita ósea e inhibe específicamente la actividad de los osteoclastos, las células que resorben el hueso. El alendronato reduce la resorción ósea sin ningún efecto directo sobre la formación de hueso, aunque este último proceso también disminuye finalmente, debido a que la resorción y la formación óseas van aparejadas durante el recambio óseo.

Colecalciferol

La vitamina D se convierte en 25-hidroxivitamina D₃ en el hígado. La hormona paratiroidea y la hipofosfatemia estimulan la transformación a la hormona movilizadora de calcio activa 1,25-dihidroxivitamina D₃ (calcitriol) en los riñones. La actividad principal de 1,25-dihidroxivitamina D₃ es incrementar la absorción intestinal tanto de calcio como de fosfato, así como de regular los niveles séricos de calcio, los niveles renales de calcio y la excreción de fosfato, la formación de tejido óseo y la resorción ósea.

Se necesita vitamina D₃ para la formación de tejido óseo normal. La insuficiencia de vitamina D se desarrolla cuando la exposición a la luz solar y la ingesta alimenticia de esta vitamina son inadecuadas. Así, la insuficiencia se relaciona con un balance de calcio negativo, pérdida ósea e incremento del riesgo de fracturas. En los casos graves, la deficiencia ocasiona hiperparatiroidismo secundario, hipofosfatemia, debilitamiento muscular proximal y osteomalacia, además de incrementar el riesgo de caídas y fracturas en personas osteoporóticas.

Osteoporosis en mujeres post-menopáusicas

La osteoporosis se caracteriza por una masa ósea baja, que ocasiona un aumento del riesgo de fracturas. Ocurre tanto en hombres como en mujeres, pero es mucho más frecuente en las mujeres después de la menopausia, cuando el recambio óseo aumenta y la resorción ósea es mayor que su formación. Estos cambios dan por resultado una pérdida progresiva de tejido óseo y conducen a la osteoporosis en una proporción considerable de las mujeres mayores de 50 años. Las consecuencias comunes son fracturas, usualmente en la columna vertebral, la cadera y la muñeca. En las mujeres, de los 50 a los 90 años de edad el riesgo de fractura de cadera aumenta 50 veces, y el de fracturas vertebrales de 15 a 30 veces. Se calcula que aproximadamente el 40% de las mujeres de 50 años sufrirán una o más fracturas de columna

vertebral, cadera o muñeca por osteoporosis, durante el resto de sus vidas. Las fracturas de cadera, en particular, se asocian con una considerable morbilidad, incapacidad física y mortalidad.

En mujeres post-menopáusicas, dosis orales de alendronato de 5, 20 y 40 mg diarios durante seis semanas produjeron cambios bioquímicos indicadores de una inhibición de la resorción ósea, dependiente de la dosis, que incluyó disminuciones de calcio urinario y de marcadores urinarios de la degradación ósea de colágeno (como la hidroxiprolina, la deoxipiridinolina y los N-telopéptidos de unión cruzada de colágeno tipo I). Al suspender el tratamiento con alendronato, estos valores bioquímicos volvieron hacia sus niveles iniciales en sólo tres semanas, y al cabo de siete meses no difirieron de los observados con placebo a pesar de la prolongada retención de alendronato en el esqueleto.

En el tratamiento de la osteoporosis a largo plazo (de hasta cinco años), la administración de FOSAMAX 10 mg diarios disminuyó la excreción urinaria de los marcadores de la resorción ósea, la deoxipiridinolina y los N-telopéptidos de unión cruzada de colágeno tipo I, aproximadamente en un 50 y 70%, respectivamente, hasta alcanzar niveles similares a los observados en mujeres pre-menopáusicas sanas. La disminución de la resorción ósea indicada por esos marcadores fue evidente de forma temprana, al cabo de un mes, y a los tres a seis meses después alcanzó una meseta que se mantuvo durante todo el tratamiento con FOSAMAX. En los estudios de tratamiento de la osteoporosis, FOSAMAX 10 mg diarios, los marcadores de formación ósea, la osteocalcina y la fosfatasa alcalina específica del hueso disminuyeron aproximadamente en un 50% y la fosfatasa alcalina sérica total en un 25 a 30%, para alcanzar una meseta al cabo de seis a doce meses. Se observaron disminuciones similares en el recambio óseo en mujeres post-menopáusicas que recibieron FOSAMAX 70 mg una vez a la semana en el tratamiento de la osteoporosis durante un estudio de un año de duración. Estos datos indican que el recambio óseo alcanzó un nuevo estado de equilibrio, a pesar del aumento progresivo de la cantidad total de alendronato depositada en los huesos.

Como resultado de la inhibición de la resorción ósea, tras el tratamiento con FOSAMAX se observaron también disminuciones asintomáticas de las concentraciones séricas de calcio y de fosfato. En los estudios a largo plazo, las disminuciones de las concentraciones séricas iniciales de calcio (aproximadamente 2%) y de fosfato (aproximadamente 4-6%) fueron evidentes en el primer mes después de iniciar el tratamiento con 10 mg diarios de FOSAMAX. No se observaron disminuciones adicionales en el tratamiento de cinco años de duración en las concentraciones séricas de calcio; sin embargo, el fosfato sérico regresó a los niveles de antes del estudio entre el año tres y cinco de tratamiento. Se observaron reducciones similares a los 6 y 12 meses en estudios de un año de duración con FOSAMAX 70 mg una vez a la semana. La reducción del fosfato sérico puede reflejar no sólo el balance positivo de minerales en el hueso debido a FOSAMAX, sino también una disminución de la reabsorción renal de fosfatos.

Osteoporosis en hombres

Aunque la prevalencia de osteoporosis es menor en hombres que en mujeres post-menopáusicas, en los hombres ocurre una proporción significativa de fracturas por osteoporosis. La prevalencia de deformidades vertebrales es similar en hombres y mujeres. El tratamiento de hombres con osteoporosis con FOSAMAX 10 mg al día por dos años redujo la excreción urinaria de N-telopéptidos de unión cruzada de colágeno tipo I en aproximadamente 60% y redujo la fosfatasa alcalina específica del hueso

aproximadamente un 40%. En hombres con osteoporosis que recibieron FOSAMAX 70 mg una vez a la semana en un estudio de un año de duración se observaron reducciones similares.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Tratamiento de la osteoporosis

Estudios con FOSAMAX PLUS

Se demostró el efecto de FOSAMAX PLUS (alendronato 70 mg/vitamina D₃ 2,800 UI) sobre el estatus de la vitamina D en un estudio multi-nacional, doble ciego, de quince semanas de duración, en 717 mujeres post-menopáusicas y hombres con osteoporosis (25-hidroxivitamina D en sérica inicial: promedio 22.2 ng/mL [56 nmol/L]; rango, 9-90 ng/mL [22.5-225 nmol/L]). Los pacientes recibieron FOSAMAX PLUS (70 mg/2,800 UI) (n=350 mujeres, 10 hombres) o FOSAMAX (alendronato) 70 mg (n=332 mujeres, 25 hombres) una vez a la semana; se prohibió la administración de suplementos adicionales de vitamina D. El porcentaje de pacientes con 25-hidroxivitamina D en suero ≥ 15 ng/mL (37.5 nmol/L) fue significativamente mayor con FOSAMAX PLUS (70 mg/2,800 UI) en comparación con alendronato solamente (89% vs. 68%, respectivamente). El porcentaje de pacientes con 25-hidroxivitamina D sérica ≥ 9 ng/mL (22.5 nmol/L) fue significativamente mayor con FOSAMAX PLUS (70 mg/2,800 UI) en comparación con alendronato solamente (99% vs. 87%, respectivamente). No hubo diferencias en los niveles séricos promedio de calcio y fosfato o de calcio urinario en 24 horas entre los grupos de tratamiento.

El efecto de FOSAMAX PLUS (alendronato 70 mg/vitamina D₃ 2,800 UI) con una dosis adicional de 2,800 UI de vitamina D₃ para un total de 5,600 UI una vez a la semana fue demostrado en un estudio de extensión de 24 semanas, que incluyó a 652 mujeres post-menopáusicas y hombres con osteoporosis. Los pacientes en el grupo de vitamina D₃ 2,800 recibieron FOSAMAX PLUS (70 mg/2,800 UI) (n=305 mujeres, 21 hombres) y aquellos en el grupo de vitamina D₃ 5,600 recibieron FOSAMAX PLUS (70 mg/2,800 UI) con una dosis adicional de 2,800 UI de vitamina D₃ (n=314 mujeres, 12 hombres) una vez a la semana; se permitió la administración de suplementos adicionales de vitamina D. Después de 24 semanas de tratamiento, los niveles séricos promedio de 25 hidrovitamina D fueron significativamente más altos en el grupo de vitamina D₃ 5,600 (27.9 ng/mL [70 nmol/L]) que en el grupo de vitamina D₃ 2,800 (25.6 ng/mL [64 nmol/L]). El porcentaje de pacientes con niveles séricos de 25-hidroxivitamina D ≥ 15 ng/mL (37.5 nmol/L) fue más alto en el grupo con vitamina D₃ 5,600 vs. el grupo con vitamina D₃ 2,800 (96.9% vs. 94.4%, respectivamente). El porcentaje de pacientes con niveles séricos de 25-hidroxivitamina D ≥ 9 ng/mL (22.5 nmol/L) fue más alto en el grupo con vitamina D₃ 5,600 vs. el grupo con vitamina D₃ 2,800 (100% vs. 99.7%, respectivamente) durante la extensión de 24 semanas. No hubo diferencias en los niveles séricos promedio de calcio y fosfato o de calcio urinario en 24 horas entre los grupos de tratamiento. El porcentaje de pacientes con hipercalciuria al final del estudio de extensión de 24 semanas no fue estadísticamente diferente entre los grupos de tratamiento.

Estudios con FOSAMAX

Mujeres post-menopáusicas

Efecto sobre la densidad mineral ósea

La eficacia de FOSAMAX 10 mg una vez al día en mujeres post-menopáusicas con osteoporosis fue demostrada en cuatro estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo, de dos o tres años de duración, que incluyeron dos estudios multicéntricos extensos de tres años, de diseño casi idéntico, uno realizado en Estados Unidos (E.U.A.) con 478 pacientes y el otro en 15 países diferentes (multinacional) con 516 pacientes. La siguiente tabla muestra los aumentos promedio en la densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar, cuello femoral y trocánter en las pacientes que recibieron FOSAMAX 10 mg, en comparación con las que recibieron placebo, a los tres años en cada uno de esos estudios.

Estudios de Tratamiento de la Osteoporosis en Mujeres Posmenopáusicas
Aumento en la DMO con FOSAMAX 10 mg/día
en relación con placebo a los tres años

ESTUDIO	COLUMNA LUMBAR % Promedio (EE)	CUELLO FEMORAL % Promedio (EE)	TROCÁNTER % Promedio (EE)
Estados Unidos	10.34 (0.51)	6.26 (0.70)	8.32 (0.72)
Multinacional	7.35 (0.43)	5.49 (0.72)	7.22 (0.89)
Combinado	8.82 (0.43)	5.90 (0.50)	7.81 (0.56)

Al cabo de tres años, en los estudios combinados la DMO de columna lumbar, cuello femoral y trocánter había disminuido significativamente entre el 0.65% y el 1.16% en las pacientes tratadas con placebo, mientras que en cada estudio las que recibieron FOSAMAX 10 mg diarios tuvieron aumentos sumamente significativos en la DMO en cada sitio en que se midió, tanto respecto a los valores iniciales como a los obtenidos con placebo. La DMO corporal total también aumentó significativamente en los dos estudios, lo cual sugiere que los aumentos en la masa ósea de la columna vertebral y de la cadera no ocurrieron a expensas de otros sitios del esqueleto. Los aumentos en la DMO ya fueron evidentes a los tres meses de tratamiento, y continuaron durante los tres años del tratamiento. En la extensión de dos años de esos estudios, el tratamiento con FOSAMAX 10 mg/día resultó en un incremento continuo en la DMO de columna lumbar y trocánter (incrementos adicionales absolutos entre los años tres y cinco: columna lumbar, 0.94%; trocánter, 0.88%). Se mantuvo la DMO del cuello femoral, antebrazo y cuerpo en general. Así pues, FOSAMAX revierte la progresión de la osteoporosis. FOSAMAX tuvo una eficacia similar independientemente de la edad, raza, grado inicial de recambio óseo, función renal y uso de una amplia variedad de medicamentos comunes.

En otro estudio, el tratamiento con FOSAMAX 10 mg diarios durante dos años indujo aumentos sumamente significativos en la DMO de columna vertebral, cuello femoral, trocánter y de todo el cuerpo en comparación con la administración de calcitonina de salmón (100 UI/día) por vía intranasal o de placebo.

Se evaluaron los efectos de la suspensión del tratamiento con FOSAMAX 10 mg diarios en pacientes con osteoporosis post-menopáusica tratadas por uno o dos años. Después de la suspensión del tratamiento el recambio óseo regresó gradualmente a los valores anteriores al tratamiento y la DMO no continuó aumentando, aunque no se observó una pérdida ósea acelerada. Estos datos indican que el tratamiento con FOSAMAX debe ser continuo para producir aumentos progresivos en la masa ósea.

En un estudio de un año de duración, doble ciego, multicéntrico, en mujeres post-menopáusicas con osteoporosis, se demostró la equivalencia terapéutica de FOSAMAX 70 mg una vez a la semana (n=519) y FOSAMAX 10 mg una vez al día (n=370). Al año, el aumento promedio en la DMO de columna respecto al inicio fue del 5.1% (4.8%, 5.4%; 95% IC) en el grupo que recibió FOSAMAX 70 mg una vez a la semana y del 5.4% (5.0%, 5.8%; 95% IC) en el grupo de FOSAMAX 10 mg diarios. El incremento en la DMO de otros sitios del esqueleto fue similar en ambos grupos. Estos datos sustentan la expectativa de que FOSAMAX 70 mg una vez a la semana tendrá efectos similares al tratamiento diario en la reducción de la incidencia de fracturas (véase abajo).

Efecto en la incidencia de fracturas

Para evaluar los efectos de FOSAMAX sobre la incidencia de fracturas vertebrales, se combinaron los estudios estadounidense y multinacional en un análisis en el que se compararon el grupo placebo con el conjunto de los grupos de dosificación de FOSAMAX (5 o 10 mg durante tres años o 20 mg durante dos años seguidos de 5 mg durante otro año). Hubo una disminución estadística y clínicamente significativa del 48% en la proporción de pacientes tratadas con FOSAMAX que sufrieron una o más fracturas vertebrales (3.2%) en comparación con las tratadas con placebo (6.2%). También se observó una reducción aún mayor en el número total de fracturas vertebrales (4.2 y 11.3 por cada 100 pacientes, respectivamente). Además, entre las pacientes que sufrieron fracturas vertebrales, la disminución de la estatura fue menor en las tratadas con FOSAMAX (5.9 mm en comparación con 23.3 mm), debido a una reducción tanto del número como de la gravedad de las fracturas.

Además, el análisis de los datos conjuntos sobre las dosis de 2.5 mg o más en cinco estudios controlados con placebo de dos o tres años de duración, incluyendo los estudios estadounidense y multinacional (FOSAMAX n=1,012; placebo n=590), reveló una disminución significativa del 29% en la incidencia de fracturas no vertebrales (con FOSAMAX 9.0%, con placebo 12.6%). Al igual que el efecto sobre la incidencia de fracturas vertebrales, estos resultados del tratamiento con alendronato concuerdan con los aumentos observados en la masa ósea.

El Estudio de Intervención en Fracturas (FIT) consistió en dos estudios con mujeres post-menopáusicas: el Estudio de Tres Años en pacientes que tenían al menos una fractura vertebral (por compresión) al inicio del estudio y el Estudio de Cuatro Años en pacientes que tenían masa ósea baja pero sin fractura vertebral al inicio del estudio.

Estudio de Intervención en Fracturas: Estudio de Tres Años (pacientes con al menos una fractura vertebral al inicio del estudio)

Este estudio con distribución al azar, doble ciego y controlado con placebo, en 2,027 pacientes (FOSAMAX n=1,022; placebo n=1,005) demostró que el tratamiento con FOSAMAX produjo reducciones estadística y

clínicamente significativas en la incidencia de fracturas a tres años, tal como se muestra en la tabla que aparece abajo. Asimismo, se observaron reducciones proporcionalmente similares en las fracturas de cadera y muñeca en los resultados combinados de los cinco estudios de tratamiento de la osteoporosis (véase arriba).

Efectos de FOSAMAX a tres años en la incidencia de fracturas en el Estudio de Tres Años FIT (pacientes con fractura vertebral al inicio del estudio)

Pacientes con:	% de pacientes		% de reducción en la incidencia de fracturas
	FOSAMAX (n=1,022)	Placebo (n=1,005)	
Fracturas vertebrales (diagnosticadas por rayos x) [†]			
≥ 1 fractura vertebral nueva	7.9	15.0	47***
≥ 2 fracturas vertebrales nuevas	0.5	4.9	90***
Fracturas con dolor (clínicas)			
≥ 1 fractura vertebral con dolor	2.3	5.0	54**
Cualquier fractura con dolor	13.8	18.1	26**
Fractura de cadera	1.1	2.2	51*
Fractura de muñeca (antebrazo)	2.2	4.1	48*

[†]Número evaluable de fracturas vertebrales: FOSAMAX n=984; placebo n=966

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Más aún, en esta población de pacientes con fractura vertebral al inicio, el tratamiento con FOSAMAX redujo significativamente el número de hospitalizaciones por cualquier causa (25.0% vs. 30.7%, una reducción del 20%). Esta diferencia parece estar relacionada, al menos en parte, con la reducción de la incidencia de fracturas.

Estudio de Intervención en Fracturas: Estudio de Cuatro Años (pacientes con masa ósea baja pero sin fractura vertebral al inicio del estudio)

Este estudio con distribución al azar, doble ciego, controlado con placebo en 4,432 pacientes (FOSAMAX n=2,214; placebo n=2,218), demostró aún más la reducción en la incidencia de fracturas lograda con FOSAMAX. La intención del estudio fue reclutar mujeres con osteoporosis, es decir, con DMO del cuello femoral al menos dos desviaciones estándar por debajo del promedio de una mujer adulta joven. Sin embargo, debido a subsecuentes revisiones de los valores normativos para la DMO del cuello femoral, se encontró que el 31% de las pacientes no cumplían con este criterio de inclusión y, a razón de ello, este estudio incluyó tanto a mujeres con osteoporosis como a mujeres sin osteoporosis. Los resultados para las pacientes con osteoporosis se muestran en la tabla de abajo.

Efecto de FOSAMAX en la Incidencia de Fracturas en Pacientes con Osteoporosis[†] en el Estudio de Cuatro Años FIT
(pacientes sin fractura vertebral al inicio del estudio)
% de pacientes

	FOSAMAX (n=1,545)	Placebo (n=1,521)	% de reducción en la incidencia de fractura
Pacientes con:			
≥ 1 fractura con dolor	12.9	16.2	22**
≥ 1 fractura vertebral ^{††}	2.5	4.8	48***
≥ 1 fractura vertebral con dolor	1.0	1.6	41 ^{†††}
Fractura de cadera	1.0	1.4	29 ^{†††}
Fractura de muñeca (antebrazo)	3.9	3.8	Ninguna

[†] DMO de cuello femoral al inicio, al menos dos desviaciones estándar respecto al promedio de una mujer adulta joven

^{††} Número de fracturas vertebrales evaluadas: FOSAMAX n=1,426; placebo n=1,428

^{†††} No significativo

p= 0.01, *p<0.001

En todos los pacientes (incluyendo aquéllas con osteoporosis), las reducciones en la incidencia de fracturas fueron: ≥1 fractura con dolor, 14% (p=0.072); ≥1 fractura vertebral, 44% (p=0.001); ≥1 fractura vertebral con dolor, 34% (p=0.178) y fractura de cadera, 21% (p=0.44). La incidencia de fracturas de muñeca en todos los pacientes fue de 3.7% con FOSAMAX y de 3.2% con placebo (diferencia no significativa).

Combinación de los Estudios FIT

A continuación se muestran en la tabla, las reducciones en la incidencia de fracturas al combinar los resultados de los estudios FIT de Tres y Cuatro Años.

Efectos de FOSAMAX en la Incidencia de Fracturas al Combinar los Estudios FIT (de Tres y Cuatro Años)		
	% de reducción en la Incidencia de Fracturas FOSAMAX vs. Placebo	
	Pacientes con osteoporosis [†] (n=5,093)	Todos los pacientes (n=6,459)
Fracturas vertebrales (diagnosticadas por rayos x) ^{††}		
≥ 1 fractura vertebral	48***	46***
≥ 2 fracturas vertebrales	88***	84***
Fracturas con dolor (clínicas)		
Cualquier fractura con dolor	24***	18**
Fractura vertebral con dolor	50***	47***
Fractura de cadera	40*	36 ^{††}
Fractura de muñeca (antebrazo) ^{†††}	18 [†]	6 [†]

† Incluye todas las pacientes del Estudio de Tres Años más las pacientes con osteoporosis (DMO de cuello femoral al menos dos desviaciones estándar por debajo del promedio de una mujer adulta joven) del Estudio de Cuatro Años

†† Número evaluable para fracturas vertebrales: pacientes con osteoporosis n=4,804; todas las pacientes n=6,084

††† Se observó una reducción significativa en la incidencia de fracturas de muñeca en el Estudio de Tres Años (pacientes con fractura vertebral al inicio del estudio), pero no en el Estudio de Cuatro Años (pacientes sin fractura vertebral al inicio del estudio)

‡ No significativo

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, †† $p = 0.059$

Consistencia de los Resultados de Fracturas

Las reducciones en la incidencia de fracturas vertebrales (FOSAMAX vs. placebo) en los estudios FIT de Tres y Cuatro Años fueron consistentes con lo observado en los estudios de tratamiento estadounidense y multinacional (E.U.A./Mult), véase líneas arriba, en los cuales el 80% de las mujeres no tenían fractura vertebral al inicio. Durante estos estudios, el tratamiento con FOSAMAX redujo la proporción de mujeres que experimentaron al menos una nueva fractura vertebral en aproximadamente el 50% (Estudio FIT de Tres Años: 47% de reducción, $p < 0.001$; Estudio FIT de Cuatro Años: 44% de reducción, $p = 0.001$; E.U.A./Mult: 48% de reducción, $p = 0.034$). Además, FOSAMAX redujo la proporción de mujeres que experimentaron nuevas fracturas vertebrales múltiples (dos o más fracturas) en aproximadamente el 90% en los estudios E.U.A./Mult y FIT de Tres Años ($p < 0.001$). Así, FOSAMAX reduce la incidencia de fracturas vertebrales independientemente de que los pacientes hayan experimentado o no una fractura vertebral previa.

En general, estos resultados demuestran la consistencia de la eficacia de FOSAMAX para reducir la incidencia de fracturas, incluyendo las de cadera y columna, que son los sitios de fractura osteoporótica que se asocian con mayor morbilidad.

Histología ósea

La histología ósea en 270 pacientes post-menopáusicas con osteoporosis tratadas con FOSAMAX a dosis de 1 a 20 mg diarios durante uno, dos o tres años reveló mineralización y estructura normales, así como la esperada disminución en el recambio óseo en comparación con placebo. Estos datos, aunados a la histología ósea normal y al aumento de la dureza ósea observados en ratas y mandriles bajo tratamiento prolongado con alendronato, indican que el hueso formado durante el tratamiento con FOSAMAX es de calidad normal.

Hombres

La eficacia de FOSAMAX en hombres con osteoporosis ha sido demostrada en dos estudios clínicos.

Un estudio multicéntrico con FOSAMAX 10 mg una vez al día, controlado con placebo, doble ciego, de dos años de duración, incluyó a 241 hombres de 31 a 87 años de edad (promedio, 63 años). A los dos años, los aumentos promedio en la DMO en relación con placebo en los hombres que recibieron FOSAMAX 10 mg/día fueron: columna lumbar, 5.3%; cuello femoral, 2.6%; trocánter, 3.1%; cuerpo total, 1.6% (todos $p \leq 0.001$). En forma consistente con los estudios mucho más grandes en mujeres post-menopáusicas, en estos hombres, FOSAMAX 10 mg/día redujo la incidencia de nuevas fracturas vertebrales (confirmada por

radiografía cuantitativa) respecto a placebo (0.8% vs. 7.1%, respectivamente; $p=0.017$) y, en consecuencia, también redujo la pérdida de estatura (-0.6 vs -2.4 mm, respectivamente; $p=0.022$).

Un estudio multicéntrico con FOSAMAX 70 mg una vez a la semana, controlado con placebo, doble ciego, de un año de duración, incluyó a 167 hombres entre 38 y 91 años de edad (promedio, 66 años). Al año los aumentos promedio en la DMO en relación con placebo fueron significativos en los siguientes sitios: columna lumbar, 2.8% ($p\leq 0.001$); cuello femoral, 1.9% ($p=0.007$); trocánter, 2.0% ($p\leq 0.001$) y cuerpo total, 1.2% ($p=0.018$). Estos aumentos en la DMO fueron similares a los observados al año en el estudio con 10 mg diarios.

En ambos estudios FOSAMAX fue eficaz independientemente de la edad, la función gonadal o la DMO al inicio (cuello femoral y columna lumbar).

Uso concomitante con estrógenos/terapia de reemplazo hormonal (TRH)

Los efectos sobre la DMO del tratamiento con FOSAMAX 10 mg una vez al día y estrógenos conjugados (0.625 mg al día), solos o en combinación, se evaluaron en un estudio controlado con placebo, doble ciego, de dos años de duración en mujeres histerectomizadas, con osteoporosis post-menopáusica ($n=425$). A los dos años, los aumentos en la DMO de columna lumbar respecto al inicio fueron significativamente mayores con la combinación (8.3%) que con FOSAMAX o estrógenos solos (ambos 6.0%).

Los efectos de FOSAMAX sobre la DMO cuando se añadió durante al menos un año a la dosis establecida de TRH (estrógenos \pm progestina) en mujeres post-menopáusicas con osteoporosis ($n=428$) fueron evaluados en un estudio controlado con placebo, doble ciego, de un año de duración. La adición de FOSAMAX 10 mg una vez al día a la TRH produjo, en un año, incrementos significativamente mayores en la DMO de columna lumbar (3.7%) vs. TRH sola (1.1%).

En estos estudios, respecto a TRH sola, se observaron incrementos significativos o tendencias favorables para el tratamiento combinado en la DMO de cadera, cuello femoral, y trocánter. No se observó ningún efecto significativo sobre la DMO de todo el cuerpo.

VI. Contraindicaciones

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

VII. Precauciones Generales

Alendronato sódico

Como ocurre con otros productos que contienen bisfosfonatos, FOSAMAX PLUS puede causar irritación local en la mucosa del aparato gastrointestinal superior.

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

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

Si bien en los extensos estudios clínicos con alendronato no se observó incremento en el riesgo de úlcera duodenal o gástrica, en la experiencia comercial rara vez se han reportado casos de úlcera, algunos con complicaciones graves.

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

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

En raras ocasiones, con bisfosfonatos orales se ha reportado osteonecrosis localizada de la mandíbula, generalmente asociada con la extracción de molares y/o infección local (incluyendo osteomielitis), con frecuencia con curación tardía (véase IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS, *Experiencia post-comercialización*). La mayoría de los casos de osteonecrosis localizada de la mandíbula asociada con bisfosfonatos se ha reportado en pacientes con cáncer tratados con bisfosfonatos intravenosos. Los factores de riesgo conocidos para osteonecrosis localizada de la mandíbula incluyen: diagnóstico de cáncer, tratamientos concomitantes (por ej. quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, inhibidores de la angiogénesis), mala higiene bucal, trastornos co-mórbidos (por ej. periodontales y/u otras enfermedades dentales previas, anemia, coagulopatía, infección) y tabaquismo. Aquellos pacientes que

desarrollan osteonecrosis localizada de la mandíbula deben recibir tratamiento adecuado por parte de un cirujano dentista y debería considerarse suspender el tratamiento con bisfosfonatos basado en la evaluación individual de riesgo/beneficio. La cirugía dental puede exacerbar esta condición.

Para los pacientes que requieren cirugía dental invasiva (p. ej; extracción dental, implantes dentales), el juicio clínico del médico tratante y/o la cirugía oral deben guiar el plan de manejo, incluyendo el tratamiento con bisfosfonatos, de cada paciente basado en la evaluación individual de riesgo/beneficio.

Se ha reportado dolor en huesos, articulaciones y/o músculos en pacientes tratados con bisfosfonatos. En la experiencia post-comercialización, estos síntomas en raras ocasiones han sido graves y/o incapacitantes (véase IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS, *Experiencia post-comercialización*). El tiempo para el inicio de síntomas varió de un día a varios meses después de haber comenzado el tratamiento. La mayoría de los pacientes presentó alivio de los síntomas una vez que suspendían el tratamiento. Un sub-grupo tuvo recurrencia de los síntomas cuando reiniciaban el tratamiento con el mismo fármaco o con otro bisfosfonato.

Se han reportado fracturas sub-trocantéricas y de la diáfisis femoral proximal por trauma no violento en un pequeño número de pacientes tratados con bisfosfonatos por largo tiempo (usualmente más de tres años). Algunas fueron fracturas por estrés (también conocidas como fracturas por insuficiencia) que ocurrieron en ausencia de traumatismo aparente. Algunos pacientes experimentaron dolor prodrómico en el área afectada, frecuentemente asociado con fractura por estrés con características radiológicas, semanas a meses antes de que ocurriera una fractura completa. Aproximadamente un tercio de estas fracturas fueron bilaterales; por lo tanto, deberá examinarse el fémur contra-lateral en los pacientes que han tenido una fractura por estrés de la diáfisis femoral. También han ocurrido fracturas por estrés con características clínicas similares en pacientes no tratados con bisfosfonatos. Los pacientes con sospecha de fracturas por estrés deberían ser evaluados, incluyendo la evaluación de causas y factores de riesgo conocidos (p.ej., deficiencia de vitamina D, mala absorción, uso de glucocorticoides, fracturas por estrés previas, artritis o fractura de extremidades inferiores, aumento del o ejercicio extremo, diabetes mellitus, abuso crónico de alcohol), y recibir cuidado ortopédico apropiado. Debería considerarse la suspensión de la terapia con bisfosfonato en pacientes con fracturas por estrés, dependiendo de la evaluación del paciente, basado en el riesgo/beneficio individual.

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

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

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

Antes de iniciar el tratamiento con FOSAMAX PLUS se debe corregir la hipocalcemia (véase VI. CONTRAINDICACIONES). También deben ser tratados eficazmente otros trastornos del metabolismo de los minerales (como la deficiencia de vitamina D). En pacientes con esos trastornos, durante el tratamiento con FOSAMAX PLUS se deben vigilar los niveles séricos de calcio y los síntomas de hipocalcemia.

Debido a los efectos positivos de alendronato para incrementar el mineral óseo, pueden ocurrir pequeñas y asintomáticas disminuciones en los niveles séricos de calcio y fosfato.

Colecalciferol

La vitamina D₃ puede incrementar el grado de hipercalcemia y/o hipercalciuria cuando se administra a pacientes con enfermedades relacionadas con una sobreproducción incontrolada de calcitriol (por ejemplo, leucemia, linfoma, sarcoidosis). En estos pacientes, se deben vigilar los niveles séricos y urinarios de calcio.

Los pacientes con malabsorción pueden no absorber apropiadamente la vitamina D₃.

EMPLEO EN NIÑOS

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

EMPLEO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

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

VIII. Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia

EMBARAZO

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

LACTANCIA

FOSAMAX PLUS no ha sido estudiado en mujeres que están amamantando, y no debe ser administrado a éstas.

IX. Reacciones Secundarias y Adversas

ESTUDIOS CLÍNICOS

FOSAMAX

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

Tratamiento de la osteoporosis

Mujeres post-menopáusicas

En dos estudios multicéntricos (estadounidense y multinacional) de diseño prácticamente idéntico, de tres años de duración, controlados con placebo y doble ciego, los perfiles generales de seguridad de FOSAMAX 10 mg/día y de placebo fueron similares. Los investigadores reportaron las siguientes reacciones adversas gastrointestinales superiores como posible, probable o definitivamente relacionadas con el medicamento en un 1% o más de las pacientes tratadas con FOSAMAX 10 mg/día y con una incidencia mayor que en las que recibieron placebo: dolor abdominal (6.6% con FOSAMAX, 4.8% con placebo), dispepsia (3.6%, 3.5%), úlcera esofágica (1.5%, 0.0%), disfagia (1.0%, 0.0%) y distensión abdominal (1.0%, 0.8%).

Ha habido raros casos de erupción cutánea y eritema.

Además, los investigadores reportaron las siguientes reacciones adversas como posible, probable o definitivamente relacionadas con el medicamento en un 1% o más de las pacientes tratadas con FOSAMAX 10 mg/día y con una incidencia mayor que en las que recibieron placebo: dolor musculoesquelético (hueso, músculo o articulación, 4.1% con FOSAMAX, 2.5% con placebo), estreñimiento (3.1%, 1.8%), diarrea (3.1%, 1.8%), flatulencia (2.6%, 0.5%), y cefalea (2.6%, 1.5%).

En la extensión de dos años de los estudios mencionados anteriormente (años de tratamiento 4 y 5), el perfil general de seguridad de FOSAMAX 10 mg/día fue similar al observado durante el periodo controlado con placebo de tres años de duración. Además, la proporción de pacientes que suspendió el tratamiento con FOSAMAX 10 mg/día debido a cualquier efecto adverso clínico fue similar a la que se observó durante los primeros tres años del estudio.

En un estudio multicéntrico de un año de duración, doble ciego, los perfiles de seguridad y tolerabilidad de FOSAMAX 70 mg una vez a la semana (n=519) y FOSAMAX 10 mg diarios (n=370) fueron similares. Los investigadores reportaron las siguientes reacciones adversas como posible, probable o definitivamente relacionadas con el medicamento en un 1% o más de los pacientes de cada grupo de tratamiento: dolor abdominal (FOSAMAX 70 mg una vez a la semana, 3.7%; FOSAMAX 10 mg diarios, 3.0%); dolor musculoesquelético (hueso, músculo o articulación, 2.9%, 3.2%); dispepsia (2.7%, 2.2%); regurgitación ácida (1.9%, 2.4%); náusea (1.9%, 2.4%); distensión abdominal (1.0%, 1.4%); estreñimiento (0.8%, 1.6%); flatulencia (0.4%, 1.6%); calambres musculares (0.2%, 1.1%); gastritis (0.2%, 1.1%), y úlcera gástrica (0.0%, 1.1%).

Hombres

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

Otros estudios en hombres y mujeres

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

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

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

Uso concomitante con estrógenos/terapia de reemplazo hormonal

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

FOSAMAX PLUS

En un estudio multicéntrico, doble ciego, de quince semanas de duración, en mujeres post-menopáusicas (n=682) y hombres (n=35) con osteoporosis, el perfil de seguridad de FOSAMAX PLUS (alendronato 70 mg/vitamina D₃ 2,800 UI) una vez a la semana fue similar al de FOSAMAX 70 mg una vez a la semana. En el estudio de extensión de 24 semanas doble ciego en mujeres (n=619) y hombres (n=33), el perfil de seguridad de FOSAMAX PLUS (70 mg/2,800 UI) administrado con una dosis adicional de 2,800 UI de vitamina D₃ para un total de 5,600 UI fue similar al de FOSAMAX PLUS (70 mg/2,800 UI).

Experiencia post-comercialización

Desde la introducción del medicamento en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas con el uso de alendronato:

Cuerpo en general: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria y rara vez angioedema. Como ocurre con otros bisfosfonatos, se han reportado síntomas transitorios con alendronato (mialgia, malestar, astenia y, raramente, fiebre) como respuesta en fase aguda, principalmente asociados con el inicio del tratamiento. Rara vez ha ocurrido hipocalcemia sintomática, generalmente asociada con trastornos que la predisponen. Rara vez, edema periférico.

Gastrointestinales: Náusea, vómito, esofagitis, erosiones y úlceras esofágicas, raramente estenosis o perforación esofágicas, y ulceración orofaríngea; rara vez, úlcera gástrica o duodenal, algunas graves y con complicaciones (véase VII. PRECAUCIONES GENERALES y XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN). En raras ocasiones, se ha reportado osteonecrosis localizada de la mandíbula, generalmente asociada con la extracción de molares y/o infección local (incluyendo osteomielitis), con retraso en la curación (véase VII. PRECAUCIONES GENERALES).

Musculoesqueléticos: Dolor óseo, articular y/o muscular, en raras ocasiones grave y/o incapacitante (véase VII. PRECAUCIONES GENERALES); inflamación de articulaciones, fractura de diáfisis femoral por trauma no violento (véase VII. PRECAUCIONES GENERALES).

Sistema Nervioso: mareo, vértigo, disgeusia.

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

Sentidos: Uveítis, escleritis o episcleritis rara vez. Se ha reportado en raras ocasiones colesteatoma del canal auditivo externo (osteonecrosis focal).

X. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género

Alendronato sódico

Los suplementos de calcio, los antiácidos y otros medicamentos orales pueden interferir la absorción de alendronato, si son tomados al mismo tiempo, por lo que después de tomar FOSAMAX PLUS los pacientes deben esperar media hora por lo menos antes de tomar cualquier otro medicamento oral.

No se prevé ninguna otra interacción farmacológica de importancia clínica.

El uso concomitante de terapia de reemplazo hormonal (TRH) (estrógenos ± progestina) y FOSAMAX (alendronato sódico) se evaluó en dos estudios clínicos de uno y dos años de duración en mujeres post-menopáusicas con osteoporosis. El uso combinado de FOSAMAX y TRH produjo aumentos mayores en la masa ósea, junto con mayores disminuciones en el recambio óseo, que lo que se observó con cada tratamiento por separado. En estos estudios, el perfil de tolerabilidad y seguridad de la combinación fue consistente con el de los tratamientos individuales (véase IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS, *Estudios Clínicos, Uso concomitante con estrógenos/terapia de reemplazo hormonal*).

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

Debido a que el uso de AINE's se asocia con irritación gastrointestinal, se debe tener precaución durante el uso concomitante con alendronato.

Colecalciferol

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

XI. Alteraciones en los resultados de Pruebas de Laboratorio

En estudios multicéntricos, controlados, doble ciego, se observaron disminuciones asintomáticas, leves y pasajeras en los niveles séricos de calcio y fosfato en aproximadamente el 18% y 10%, respectivamente, de los pacientes que tomaron FOSAMAX en comparación con aproximadamente el 12% y 3% de los que recibieron placebo. Sin embargo, la incidencia de las disminuciones en los niveles séricos de calcio a <8.0 mg/dL (2.0 mm) y de fosfato a ≤ 2.0 mg P/dL (0.65 mm) fueron similares en los dos grupos de tratamiento.

XII. Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad

Toxicología Animal

Carcinogenicidad

Alendronato sódico

No se observó ningún indicio de efecto carcinogénico en un estudio de 105 semanas en ratas que recibieron dosis orales de hasta 3.75 mg/kg/día y en un estudio de 92 semanas en ratones que recibieron dosis orales de hasta 10 mg/kg/día.

Colecalciferol

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de colecalciferol en roedores.

Mutagenicidad

Alendronato sódico

El alendronato no fue genotóxico en el estudio de mutagénesis microbiana *in vitro* con y sin activación metabólica. Tampoco se observó ningún indicio de mutagenicidad en un estudio *in vitro* con células de mamífero, en un estudio de elución alcalina *in vitro* en hepatocitos de rata, ni en un ensayo de aberración cromosómica *in vivo* en ratones con dosis IV de hasta 25 mg/kg/día (75 mg/m²). Sin embargo, en un estudio de aberración cromosómica *in vitro* en células de ovario de hámster Chino, alendronato fue débilmente positivo a concentraciones ≥ 5 mm en presencia de citotoxicidad. Esto último no tiene importancia para la seguridad en seres humanos, ya que no se alcanzan concentraciones similares a las dosis terapéuticas *in vivo*. Además, los resultados claramente negativos en cuatro de los cinco estudios de genotoxicidad, incluyendo los estudios más relevantes para potencial carcinogénico en seres humanos (el estudio de aberración cromosómica *in vivo* y el estudio de mutagénesis microbiana), y los estudios negativos de carcinogenicidad en ratas y ratones llevan a la conclusión de que no hay ningún indicio de riesgo genotóxico o carcinogénico de alendronato en los seres humanos.

Colecalciferol

Calcitriol, el metabolito hormonal de colecalciferol, no fue genotóxico en el estudio de mutagénesis microbiana con o sin activación metabólica, y en un estudio de micronúcleos *in vivo* en ratones.

Reproducción

Alendronato sódico

El alendronato no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad o la conducta reproductiva de ratas machos o hembras a dosis orales de hasta 5 mg/kg/día. El único efecto relacionado con el medicamento que se observó en esos estudios fue dificultad en el parto en las ratas, lo que está directamente relacionado con la hipocalcemia mediada farmacológicamente y se puede evitar mediante la administración complementaria de calcio. Además, se encontró un claro nivel de ausencia de efecto con 1.25 mg/kg/día.

Colecalciferol

Las altas dosis de ergocalciferol (vitamina D₂) (de 150,000 a 200,000 UI/kg/día) administradas antes del apareamiento provocaron un periodo de celo alterado e infertilidad en ratas. Se desconoce el efecto potencial de colecalciferol en la fertilidad de las ratas macho.

Desarrollo

Alendronato sódico

En los estudios de toxicidad sobre el desarrollo con alendronato no hubo efectos adversos a dosis de hasta 25 mg/kg/día en ratas y de 35 mg/kg/día en conejos.

Colecalciferol

No hay datos disponibles para colecalciferol (vitamina D₃). La administración de ergocalciferol (vitamina D₂) a dosis elevadas ($\geq 10,000$ UI/cada tercer día) a conejas gestantes provocó una alta incidencia de estenosis aórtica fetal en comparación con las conejas control. La administración de vitamina D₂ (40,000 UI/día) a ratas gestantes provocó muerte neonatal, disminución de peso fetal y deterioro de la osteogénesis post-natal en huesos largos.

XIII. Dosis y Vía de Administración

FOSAMAX PLUS se debe tomar por lo menos media hora antes del primer alimento, bebida o medicamento del día, y únicamente con un vaso lleno de agua simple. Otras bebidas (incluyendo el agua mineral), los alimentos y algunos medicamentos pueden disminuir la absorción de alendronato (véase X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

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

La dosificación recomendada es un comprimido de 70 mg/2,800 UI o 70 mg/5,600 UI una vez a la semana. Para la mayoría de los pacientes osteoporóticos la dosis apropiada es de 70 mg/5,600 UI una vez a la semana. No se ha determinado la duración óptima de uso. En todos los pacientes bajo tratamiento con

bisfosfonatos se deberá re-evaluar de manera periódica la necesidad de continuar el tratamiento, (ver en la Sección V., ESTUDIOS CLÍNICOS)

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y/o vitamina D si su ingesta en la dieta es insuficiente (véase VII. PRECAUCIONES GENERALES). Los médicos deben considerar la ingesta de vitamina D obtenida de las vitaminas y los suplementos alimenticios. FOSAMAX PLUS 70 mg/2,800 UI y 70 mg/5,600 UI proporcionan el equivalente de una semana de vitamina D de acuerdo con una dosis diaria de 400 y 800 UI, respectivamente.

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

XIV. Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental

Alendronato sódico

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

Colecalciferol

No se ha registrado toxicidad por vitamina D durante el tratamiento crónico en adultos generalmente sanos a una dosis menor a 10,000 UI/día. En un estudio clínico con adultos sanos, la dosis diaria de 4,000 UI de vitamina D₃ por un periodo de hasta cinco meses no se asoció con hipercalcemia o hipercalcemia.

XV. Presentación

Caja con 2 o 4 comprimidos de 70 mg/2,800 UI o 70 mg/5,600 UI.

XVI. Recomendaciones Sobre Almacenamiento

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco.

Consérvese la caja bien cerrada.

Protéjase de la luz.

XVII. Leyendas de Protección

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa a: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y dpocmx@merck.com

No se use en el embarazo y la lactancia.

XVIII. Nombre y Domicilio del Laboratorio

Schering-Plough, S.A. de C.V.

Av. 16 de Septiembre No. 301, Col. Xaltocan, C.P. 16090, Deleg. Xochimilco, Ciudad de México, México.

XIX. Número de Registro del Medicamento ante la Secretaría

Reg. No. 094M2005 SSA IV

Versión: S-WPC-MK0217A-T-022015 y 052015

Tracer Number: MK0217A-MEX-2015-011223