

INFORME DE EVALUACIÓN

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Principio activo:	ALENDRONATO Semanal
Nombre Comercial y presentación:	FOSAMAX® Semanal 70 mg (Merck Sharp & Dohme de España, S.A) 70 mg 4 comprimidos (44,44 €)
Condiciones de dispensación:	Con receta médica.
Fecha evaluación:	Abril 2002
Fecha de comercialización:	Febrero 2002

INDICACIONES APROBADAS (1):

Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica

MECANISMO DE ACCIÓN (1):

Alendronato (AL) es un bisfosfonato que inhibe la resorción ósea osteoclástica sin efecto directo sobre la formación de hueso. Su mecanismo de acción todavía no se conoce exactamente. Los estudios preclínicos han demostrado localización preferente de AL en sitios de resorción activa en los que inhibe la actividad de los osteoclastos (el reclutamiento o fijación de los osteoclastos no se ve afectado). Otros posibles mecanismos celulares, aún sin establecer, serían la disminución en la formación de los osteoclastos y de su ciclo de vida (2). El hueso formado durante la terapia con AL es de calidad normal.

FARMACOCINÉTICA (1):

La biodisponibilidad de AL después de su administración oral es menor del 1% y se reduce por la presencia en el estómago de comida e iones divalentes como el calcio; un aumento del pH gástrico produce un aumento en su biodisponibilidad. Tras su administración se distribuye transitoriamente por los tejidos blandos para, a continuación, redistribuirse rápidamente hacia el hueso o excretarse por orina. AL tiene alta afinidad por el tejido óseo metabólicamente activo y, hasta la fecha, no hay datos evidentes de que se metabolice. Se estima que su semivida de eliminación supera los 10 años, lo que refleja la liberación de AL desde el esqueleto.

AL permanece activo en la superficie de resorción ósea durante varias semanas después de su administración. Posteriormente se elimina en orina o se incorpora a la matriz ósea mineralizada, en donde es farmacológicamente inactivo hasta que se produce un nuevo foco de resorción ósea.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1):

La dosis recomendada es de 70 mg una vez a la semana.

Para permitir la adecuada absorción de AL, se debe tomar como mínimo media hora antes de la primera comida, bebida o especialidad farmacéutica del día, con agua del grifo únicamente. Otras bebidas (incluida el agua mineral), los alimentos y algunas especialidades farmacéuticas pueden reducir la absorción de AL. Para facilitar la llegada al estómago y, por tanto, reducir la posible irritación local y esofágica:

- AL sólo debe tomarse en el momento de levantarse por la mañana tragándolo con un vaso lleno de agua (no menos de 200 ml).
- Las pacientes no deben masticar el comprimido ni permitir que se disuelva en la boca debido al peligro potencial de ulceración orofaríngea.
- Después de tomar el comprimido, las pacientes no deberán acostarse ni comer hasta que hayan transcurrido al menos 30 minutos.
- No se debe tomar AL 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.

En el caso de olvido de una dosis de AL semanal, se debe tomar un solo comprimido a la mañana siguiente de recordarlo. No se deben tomar dos comprimidos en el mismo día, sino que hay que seguir tomando un comprimido una vez a la semana, en el mismo día originalmente fijado.

EFICACIA CLÍNICA/VALORACIÓN EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA:

AL administrado en pauta de dosificación de 10 mg diarios ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) bien diseñados reducir la incidencia de fracturas osteoporóticas, incluidas las de cadera (3). En general, este régimen de administración se ha tolerado bien aunque en determinados ECA a gran escala, la incidencia de efectos adversos esofágicos ha sido ligeramente superior con la administración diaria de 10 mg de AL que con placebo.

El fundamento para considerar el posible uso de la pauta de administración de AL 70 mg semanal como alternativa a la pauta de administración de 10 mg diarios se basa en la idea de que la administración semanal probablemente proporciona mayor comodidad a los pacientes, sin comprometer la eficacia o la tolerabilidad/seguridad.

Es por ello necesario demostrar por un lado, que la **absorción acumulada** de AL es equivalente ya sea administrado como una dosis diaria de 10 mg o 70 mg una vez a la semana. Datos farmacocinéticos muestran que la proporción de AL absorbido y en circulación se mantiene constante dentro de un rango de dosis de 5 y 80 mg, por lo que es de esperar que la administración de 70 mg de AL semanal proporcione la misma cantidad de fármaco a disposición del hueso que 10 mg de AL diario (4). Por otro lado, un estudio aleatorizado, cruzado, en 34 mujeres postmenopáusicas a las que se administró dosis únicas de AL 250 mcg vía intravenosa y AL 35 y 70 mg para administración oral semanal mostró una absorción comparable de la dosis de 70 mg a los datos de absorción que se tienen con AL a la dosis de 10 mg. Esto sugiere que la absorción oral acumulada con una dosis de AL 70 mg es aproximadamente 7 veces la alcanzada en los datos históricos de la administración de AL 10 mg diarios (5).

Por otro lado, es necesario demostrar la **equivalencia terapéutica** en términos de eficacia y seguridad de ambas pautas de administración. Para ello se diseñó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado, de un año de duración, en el que participaron 1.258 mujeres postmenopáusicas con DMO baja en columna lumbar y/o cuello femoral o un antecedente de fractura osteoporótica vertebral o de cadera en el que se comparaba la administración de AL 70 mg una vez a la semana y de AL 35 mg dos veces a la semana en relación con AL 10 mg diarios. El **objetivo primario de eficacia** fue la comparación del aumento de densidad mineral ósea (DMO) lumbar. AL 70 mg administrado semanalmente mostró cumplir los criterios de equivalencia clínica previamente definidos (IC del 90% de las diferencias observadas debe estar dentro de los límites de equivalencia de $\pm 1,5\%$). Los objetivos secundarios de eficacia incluyeron cambios en la DMO en cadera y cuerpo total, y proporción de recambio óseo, evaluado por medio de marcadores bioquímicos de resorción ósea (N-telopéptido urinario) y formación ósea (fosfatasa alcalina sérica). Los incrementos en la DMO en cadera y cuerpo total fueron similares para los 3 esquemas de dosificación. En el estudio no se plantearon criterios de equivalencia terapéutica para los objetivos secundarios (6).

En lo que respecta al **perfil de seguridad** de ambos regímenes de dosificación fue comparable con una incidencia similar de abandonos debidos a efectos adversos (EA). Los EA de tracto gastrointestinal (g.i) superior se presentaron en el 23.5%, 23.8% y 22.4% de las pacientes en los grupos de tratamiento de una vez al día, dos veces a la semana y una vez a la semana respectivamente. La incidencia de fracturas clínicas, recogidas dentro de la categoría de efectos adversos, fue similar en los grupos de comparación: 4.9%, 1.9% y 4.8% para los grupos de administración diaria, 2 veces a la semana y semanal (6).

SEGURIDAD:

- **Contraindicaciones (1)**

Anormalidades esofágicas y otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico, como la estenosis o la acalasia.

Imposibilidad de permanecer en posición sentada erguida o en bipedestación durante al menos 30 minutos.

Hipersensibilidad a alendronato o a cualquiera de los excipientes.

Hipocalcemia.

- **Precauciones especiales de empleo (1)**

AL puede producir **irritación local** de la mucosa del aparato digestivo superior por lo que debe administrarse con precaución a las pacientes con trastornos activos de la parte superior del aparato digestivo como disfagia, enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis, úlceras o con historia reciente (año

anterior) de enfermedad g.i grave como úlcera péptica, o hemorragia g.i activa, o cirugía del tracto g.i superior distinta de la piloroplastia.

Se han descrito **efectos esofágicos** (algunas veces graves y que requirieron hospitalización) como esofagitis y úlceras o erosiones esofágicas, raramente seguidas de estenosis esofágica. El riesgo de efectos esofágicos indeseables graves parece ser mayor en las pacientes que toman AL inadecuadamente y/o que siguen tomando AL después de desarrollar síntomas que sugieran irritación esofágica.

No se recomienda AL en caso de insuficiencia renal con un aclaramiento inferior a 35ml/mn.

Antes de comenzar el tratamiento debe corregirse la hipocalcemia. Deben tratarse de forma eficaz otras alteraciones del metabolismo mineral (como la deficiencia de vitamina D).

Puede producirse una pequeña y asintomática disminución del calcio y fosfato en suero, especialmente en pacientes tratadas con glucocorticoides, en las que la absorción de calcio puede estar disminuida. En estos casos es especialmente importante asegurar un consumo adecuado de calcio y vitamina D.

- **Instrucciones al paciente (1)**

Es importante que la paciente reciba y entienda las instrucciones completas de posología (ver apartado de POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN). Se debe informar a las pacientes que el incumplimiento de las mismas puede aumentar el riesgo de problemas esofágicos e instruirles para que interrumpan la toma de AL y acudan de inmediato al médico si desarrollan síntomas de irritación esofágica, como disfagia, dolor al tragar o dolor retrosternal, o con aparición o empeoramiento de la pirosis.

- **Interacciones**

Es probable que la administración junto con alimentos y bebidas (incluida el agua mineral), suplementos de calcio, antiácidos y otras especialidades farmacéuticas interfiera la absorción de AL. Por tanto, se debe esperar como mínimo media hora después de tomar AL antes de ingerir cualquier otra especialidad farmacéutica oral.

No es de esperar ninguna otra interacción de importancia clínica con otros medicamentos/especialidades farmacéuticas.

- **Sobredosificación**

En caso de sobredosificación puede aparecer hipocalcemia, hipofosfatemia y efectos adversos gastrointestinales como dolor de estómago, pirosis, esofagitis, gastritis o úlcera. No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosificación con AL. Deben administrarse leche o antiácidos para unir AL. Dado el riesgo de irritación esofágica, no debe inducirse el vómito y la paciente debe mantenerse en posición erguida.

CONCLUSIÓN:

Alendronato administrado en régimen de dosificación de 70 mg una vez a la semana es un bisfosfonato que está indicado únicamente en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

Actualmente AL administrado en régimen de dosificación diario ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) bien diseñados reducir la incidencia de fracturas osteoporóticas, incluidas las de cadera. En general, este régimen de administración se ha tolerado bien aunque en determinados ECA a gran escala, la incidencia de efectos adversos esofágicos ha sido ligeramente superior con la administración diaria de 10 mg de AL que con placebo.

Datos farmacocinéticos muestran que la proporción de AL absorbido y en circulación se mantiene constante dentro de un rango de dosis de 5 y 80 mg, por lo que es de esperar que la administración de 70 mg de AL semanal proporcione la misma cantidad de fármaco a disposición del hueso que 10 mg de AL diario.

En lo que se refiere a la equivalencia terapéutica en términos de eficacia y seguridad de ambos regímenes de dosificación (**AL 10 mg diarios y AL 70 mg semanales**), en un ensayo clínico aleatorizado cuyo objetivo primario de eficacia fue la comparación del aumento de densidad mineral ósea lumbar, AL 70 mg administrado semanalmente mostró cumplir los criterios de equivalencia clínica previamente definidos (IC del 90% de las diferencias observadas deben estar dentro de los límites de equivalencia de $\pm 1,5\%$).

Ambos regímenes de dosificación fueron comparables tanto en la incidencia de abandonos debidos a efectos adversos (EA) como en la incidencia de EA de tracto gastrointestinal.

FRASE RESUMEN:

Utilizar ALENDRONATO semanal en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica por su mayor comodidad posológica y coste similar al ALENDRONATO diario.

CALIFICACIÓN: APORTA ALGO**BIBLIOGRAFÍA:**

- (1) Ficha Técnica FOSAMAX® Semanal 70mg. Laboratorio Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
- (2) Monografía para Farmacéuticos de Atención Primaria FOSAMAX® Semanal 70mg. Laboratorio Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
- (3) Bisphosphonates (alendronate and etidronate) in the management of osteoporosis. Development & Evaluation Committee Report N°79. The Wessex Institute for Health Research & Development. March 1998
- (4) Porras G, Holland S D, Gertz BJ. Pharmacokinetics of Alendronate. Clin Pharmacokinet, 1999;36(5):315-328
- (5) Datos del Laboratorio Merck Sharp & Dohme de España, S.A
- (6) Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Aging Clin Exp Res 2000;12(1):1-12.

EFICACIA CLÍNICA/EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
Schnitzer LZ (6) Escala Jadad: 3 puntos	<p>Ensayo clínico de equivalencia terapéutica, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado, de un año de duración.</p> <p>Pacientes: 1.258 mujeres postmenopáusicas (40-90 años) con DMO baja en columna lumbar y/o cuello femoral o un antecedente de fractura osteoporótica vertebral o de cadera.</p> <p>Eficacia y seguridad</p> <p>Objetivo 1º de eficacia: comparación del aumento de DMO en columna lumbar utilizando criterios estrictos de equivalencia (IC del 90% de las diferencias observadas para los esquemas alternativos de dosificación en relación con el régimen de dosificación diaria deben estar dentro de los límites de equivalencia de $\pm 1,5\%$).</p> <p>Objetivo 2ª de eficacia: cambios en la DMO en cadera y cuerpo total; recambio óseo evaluado mediante marcadores bioquímicos de resorción ósea (N-telopéptido) y formación ósea (fosfatasa alcalina).</p> <p>Seguridad: incidencia de efectos adversos de tracto gastrointestinal superior y fracturas clínicas.</p>	<p>AL oral 10 mg/día (N=370)</p> <p>AL oral 35 mg/2 veces semana (N=369)</p> <p>AL oral 70 mg/1 vez semana (N=519)</p>	<p><u>EFICACIA</u></p> <p>Objetivo 1º: Cambio porcentual de la DMO lumbar basal al mes 12: Regimen dosificación diario: 5.4% (IC 95%:5.0-5.8) Regimen dosificación bisemanal: 5.2% (IC 95%:4.9-5.6) Regimen dosificación semanal: 5.1% (IC 95%:4.8-5.4)</p> <p>Diferencia promedio (IC 90%) de la DMO lumbar entre la dosificación semanal y la diaria: -0.3 (-0.7- 0.1) dosificación bisemanal y la diaria: -0.1 (-0.6- 0.3)</p> <p>Objetivo 2º: Cambio porcentual de la DMO en cadera basal al mes 12: Regimen dosificación diario: 3.1% (IC 95%:2.8-3.5) Regimen dosificación bisemanal: 3.4% (IC 95%:3.0-3.7) Regimen dosificación semanal: 2.9% (IC 95%:2.6-3.2)</p> <p>Cambio porcentual en la DMO en cuerpo total basal al mes 12: Regimen dosificación diario: 1.0% (IC 95%:0.7-1.3) Regimen dosificación bisemanal: 1.0% (IC 95%:0.7-1.3) Regimen dosificación semanal: 1.0% (IC 95%:0.7-1.3)</p> <p>Recambio óseo evaluado mediante marcadores bioquímicos, cambios porcentuales promedio basal al mes 12: N-telopéptido urinario: -63.6%, -59.5%, -55.8% en los grupos de administración diaria, bisemanal y semanal respectivamente. Fosfatasa alcalina sérica: -45.1%, -43.5%, -42.5% en los grupos de administración diaria, bisemanal y semanal respectivamente.</p> <p><u>SEGURIDAD:</u> Efectos adversos tracto g.i superior: ocurrieron en 23.5%, 23.8% y 22.4% de las pacientes en los grupos de tratamiento de una vez al día, dos veces a la semana y una vez a la semana respectivamente. Fracturas: ocurrieron en 4.9%, 1.9% y 4.8% de las pacientes en los tres grupos de tratamiento, respectivamente. Fracturas vertebrales clínicas: ocurrieron en el 1.15, 0.0% y 0.4% de las pacientes en los tres grupos de tratamiento, respectivamente.</p>	<p>Se trata de un ensayo de equivalencia terapéutica que demuestra la igualdad tanto en eficacia como seguridad del régimen de dosificación semanal comparada con el régimen diario de alendronato oral.</p> <p>No obstante, no se especifican claramente las pérdidas de pacientes u otras desviaciones con respecto al protocolo inicial que se hayan podido producir a lo largo del estudio.</p>