

## INFORME ESTÀNDARD

### ALENDRONAT SETMANAL

Nom comercial: Fosamax Setmanal®	Laboratori fabricant: MSD
Composició: Alendronat 70 mg	Comparador: Alendronat diari
Avaluació del CANM: Poca o nul·la millora terapèutica	Data de revisió: febrer de 2003

## RESUM DE LES PRINCIPALS CARACTERÍSTIQUES FARMACOLÒGIQUES DEL NOU MEDICAMENT

### 1. INDICACIONS APROVADES

Tractament de l'osteoporosi postmenopàusica.

En aquesta dosi setmanal no té la indicació aprovada per a la prevenció de l'osteoporosi ni per al tractament de l'osteoporosi induïda per corticoides ni en la malaltia de Paget.

### 2. MECANISME D'ACCIÓ

Inhibeix la resorció òssia dels osteoclasts. La hipòtesi d'efectivitat de les dosis setmanals es basa principalment en el fet que l'activitat de resorció òssia per a cada unitat individual de remodelació (osteoblasts/osteoclasts) dura aproximadament 15 dies, i també en el fet que la mitjana de vida de l'alendronat és molt llarga. Per tant, no es fa necessària una administració diària per aconseguir la inhibició de la resorció òssia. A més, està demostrada l'efectivitat de productes com l'etidronat en pautes cícliques (1, 2).

En els estudis experimentals i clínics les dosis setmanals d'alendronat produeixen disminucions dels paràmetres de recanvi ossi similars als observats amb la dosi diària (3).

### 3. DADES FARMACOCINÈTIQUES (3)

Les dades farmacocinètiques són similars per a dosis de 5 a 80 mg. La biodisponibilitat oral és baixa (<1 %) i disminueix si s'administra amb aliments. Es distribueix a l'os, no es metabolitza i s'excreta majoritàriament per l'orina.

La mitjana de vida, quan es fixa a l'os, excedeix els 10 anys.

### 4. POSOLOGIA I FORMA D'ADMINISTRACIÓ (3)

Tractament: 70 mg setmanals.

El comprimit s'ha d'empassar sencer, sense mastegar ni desfer a la boca. S'ha de prendre en dejú (1/2 hora abans de l'esmorzar o dues hores després de qualsevol àpat), de peu, amb un vas d'aigua ( $\geq$  120 ml). Els pacients no poden estar ajaguts, almenys durant 30 minuts després de prendre-se'l.

El cafè, els sucus de fruita i altres aliments redueixen la seva biodisponibilitat més del 60 %.

Si el pacient s'oblida la dosi setmanal cal que la prengui, tan bon punt recordi que ho ha de fer, i que continuï amb una pauta setmanal nova. No s'ha de prendre mai dos comprimits el mateix dia.

## 5. DADES D'EFICÀCIA

### TRACTAMENT DE L'OSTEOPOROSI ESTABLERTA

Un estudi multicèntric, aleatori, controlat i de doble cec (4) (finançat per la indústria investigadora del producte) on es compara l'equivalència de les dosis diàries amb les setmanals. La variable principal d'eficàcia va ser l'increment de la densitat mineral òssia (DMO) vertebral i, com a objectius secundaris, hi havia els canvis en la DMO de maluc i total, i els marcadors bioquímics de recanvi ossi.

Es van estudiar tres grups de dones postmenopàusiques (42-95 anys) amb osteoporosi establerta (DMO vertebral o de maluc com a mínim de 2,5 desviacions estàndard (DE) per sota de l'escala T o amb fractures prèvies), que es van distribuir de la manera següent:

- 519 al grup de tractament de 70 mg un cop a la setmana.
- 369 al grup de tractament de 35 mg dos cops a la setmana.
- 370 al grup de tractament de 10 mg un cop al dia.

Els increments percentuals de la DMO respecte a la basal al cap d'un any van ser estadísticament significatius ( $p < 0,05$ ) i van ser equivalents per a les tres pautes de tractament:

DMO	10 mg diaris	35 mg 2 cops per setmana	70 mg setmanal
Vertebral	5,4 % (5,0-5,8)	5,2 % (4,9-5,6)	5,1 % (4,8-5,4)
Maluc total	3,1 % (2,8-3,5)	3,4 % (3,0-3,7)	2,9 % (2,6-3,2)
Coll de fèmur	2,9 % (2,4-3,3)	2,4 % (2,0-2,8)	2,3 % (1,9-2,7)
Trocànter	4,4 % (3,9-4,9)	4,7 % (4,2-5,2)	3,9 % (3,5-4,4)
Total	1,0 % (0,7-1,3)	1,0 % (0,7-1,3)	1,0 % (0,8-1,3)

Les tres pautes de tractament van reduir els marcadors de resorció òssia de forma equivalent.

Recentment s'ha publicat la continuació d'aquest estudi (5), duta a terme al llarg de dos anys, amb els resultats següents:

DMO	10 mg diaris	35 mg 2 cops per setmana	70 mg setmanal
Vertebral	6,8 % (6,4-7,3)	7,0 % (6,6-7,5)	7,4 % (6,9-7,8)
Maluc total	4,1 % (3,8-4,5)	4,3 % (3,9-4,7)	4,3 % (3,9-4,7)
Coll de fèmur	3,5 % (3,1-4,0)	3,5 % (3,1-4,0)	3,3 % (2,9-3,7)
Trocànter	6,1 % (5,6-6,7)	6,2 % (5,6-6,8)	5,9 % (5,4-6,4)
Total	1,6 % (1,2-1,9)	1,6 % (1,3-2,0)	1,8 % (1,5-2,1)

Tots els valors són diferents respecte al basal, estadísticament significatius ( $p < 0,001$ )

No hi ha estudis publicats on la variable de resultat final sigui la disminució de les fractures.

## 6. DADES DE SEGURETAT

Cal tenir present que a causa dels problemes esofàgics existents amb l'alendronat a l'inici de la seva utilització clínica, en els estudis posteriors s'han exclòs els pacients de més risc i es prenen precaucions especials en la seva administració.

### • Reaccions adverses

Les dades disponibles de l'únic assaig clínic aleatori entre la pauta diària i les setmanals mostren un perfil de seguretat similar (4) (5).

Les reaccions adverses més freqüents van ser les gastrointestinals i es van presentar en un 23,5 % (diari), 23,8 % (bisetmanal) i 22,4 % (setmanal).

Tampoc no hi va haver diferències en els efectes adversos gastroesofàgics.

Tanmateix es va observar una tendència menor (no significativa) en la incidència d'efectes adversos com la irritació esofàgica per als grups de tractament no diari. Amb relació als efectes adversos greus només es van informar en 5 pacients del grup diari. Aquest resultat s'ha d'interpretar dins del context que l'estudi no disposa d'una branca de placebo, que la freqüència d'aquests efectes és molt petita i que, per tant, la potència d'aquest estudi no és suficient per demostrar una superioritat de la dosificació setmanal.

S'ha publicat un assaig clínic aleatori (6) comparat amb placebo i aspirina 650 mg qid, com a control actiu, per avaluar l'aparició de lesions endoscòpiques en el tracte gastrointestinal superior. Les lesions endoscòpiques produïdes per l'alendronat setmanal van ser similars a les de placebo i inferiors a les del grup que prenia aspirina.

- Contraindicacions

Anormalitats de l'esòfag que puguin retardar el trànsit o buidament esofàgic.

Impossibilitat d'estar de peu, ni tan sols durant 30 minuts.

Hipersensibilitat al producte o excipients.

Hipocalcèmia.

Insuficiència renal greu (aclariment < 30 ml/min.).

- Precaucions

Cal assegurar una ingesta de calci i de vitamina D adequades i tractar els dèficits abans d'iniciar tractament amb alendronat.

Es recomana no utilitzar conjuntament amb antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) o aspirina perquè hi ha possibilitat d'irritació gastrointestinal.

- Interaccions amb aliments i/o medicaments

No es disposa de dades específiques per a les pautes setmanals.

Els aliments, els líquids diferents de l'aigua i els medicaments amb cations (calci, magnesi, ferro i alumini) poden interferir en l'absorció de l'alendronat.

- Utilització en grups especials

No s'han fet estudis en la dona embarassada, però s'han observat problemes en estudis amb animals. No es recomana la seva utilització, doncs, en aquests casos.

No es coneix si passa a la llet materna. No es recomana la seva utilització, doncs, en dones lactants.

La seguretat en nens no ha estat avaluada.

## **RESUM DE L'ANÀLISI COMPARATIVA**

### **1. EFICÀCIA**

Les dades d'equivalència entre les pautes es basen en augments en la DMO i els marcadors bioquímics. No s'ha comparat amb altres bifosfonats.

Eficàcia similar pel que fa a l'augment de la DMO.

EFICÀCIA INFERIOR per falta de dades sobre la incidència de fractures.

### **2. SEGURETAT**

Les poques dades disponibles mostren una presència d'efectes adversos similars en ambdues pautes de tractament.

SEGURETAT SIMILAR.

### **3. PAUTA**

No es disposa d'estudis publicats comparatius sobre el compliment terapèutic entre les pautes diàries i setmanals. Tot i així, els requeriments especials en l'administració de l'alendronat fan de la pauta setmanal una alternativa atractiva ja que podria millorar la comoditat dels pacients.

PAUTA MILLOR.

### **4. COST**

Fosamax® 10 mg 28 comp.: 40,40 €

Fosamax semanal® 70 mg 4 comp.: 44,44 €

COST SUPERIOR

### **4. BIBLIOGRAFIA**

1. Bone HG, Adami S, Rizzoli R, Favus M, Ross PD, Santura A et al. Weekly administration of alendronat: rationale and plan for clinical assessment. Clin Ther 2000; 22: 15-28.
2. Anònim. Biphosphonates for osteoporosis DTB 2001; 39: 68-72.
3. Fosamax®. Fitxa tècnica. Octubre 2000.
4. Shnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D et al. Therapeutic equivalence of alendronat 70 mg once-weekly and alendronat 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Aging Clin Exp Res 2000; 12: 1-12.
5. The alendronate once-weekly study group. Two year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2002;17:1988-96.
6. Lanza F, Sahba B, Schwartz H, Wingrad S, Torosis J, Quan H et al. The upper GI safety and tolerability of oral alendronat at a dose of 70 mg once weekly: a placebo-controlled endoscopy study. Am J Gastroenterol 2002; 97: 58-64.
7. Sharpe M, Noble S, Spencer CM. Alendronat. An update of its use in osteoporosis. Drugs 2001; 61: 999-1039.

### **5. DICTAMEN**

Poca o nul·la millora terapèutica.