

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ÁCIDO ALENDRÓNICO SEMANAL DAVUR 70 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene el equivalente de 70 mg de ácido alendrónico como 91,37 mg de alendronato sódico trihidratado.

Para la lista de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Comprimidos de color blanco, ovalados y planos, marcados en una cara con “70”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de osteoporosis posmenopáusica. Ácido alendrónico reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

4.2. Posología y forma de administración

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

Para permitir la absorción adecuada del alendronato:

ÁCIDO ALENDRÓNICO DAVUR debe tomarse al menos 30 minutos antes de la primera comida, bebida o medicamento del día, sólo con agua del grifo. Es probable que otras bebidas (incluyendo agua mineral), comidas y algunos medicamentos reduzcan la absorción del ácido alendrónico (ver sección 4.5).

Para facilitar la llegada al estómago y, por consiguiente, reducir el potencial de irritación local y esofágica/reacciones adversas (ver sección 4.4):

- ÁCIDO ALENDRÓNICO DAVUR sólo debe tomarse al levantarse por las mañanas con un vaso lleno de agua (no menos de 200 ml).
- Las pacientes deben tragarse el comprimido de alendronato entero. Las pacientes no deben masticar el comprimido ni permitir que se disuelva en su boca, debido al peligro potencial de ulceración orofaríngea.
- Las pacientes no deben tumbarse hasta después de su primera comida del día, la cual debe ser al menos 30 minutos después de tomar el comprimido.
- Después de tomar el comprimido, la paciente no deberá acostarse hasta que hayan transcurrido al menos 30 minutos.
- ÁCIDO ALENDRÓNICO DAVUR no debe tomarse al acostarse ni antes de levantarse por la mañana.

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

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bifosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente considerando los beneficios y riesgos potenciales de Ácido Alendrónico Semanal Davur para cada paciente de forma individualizada, sobre todo tras 5 o más años de uso.

Uso en ancianas: En estudios clínicos, no hubo diferencia relacionada con la edad en los perfiles de eficacia o seguridad del ácido alendrónico. Por tanto, no es necesario ningún ajuste para las ancianas.

Uso en insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis para pacientes con tasa de filtración glomerular (TGF) mayor de 35 ml/min. Debido a la falta de experiencia, alendronato no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal, en la que TGF es inferior a 35 ml/min.

Población pediátrica (menores de 18 años):

Debido a que no existen datos suficientes de seguridad y eficacia asociadas a osteoporosis pediátrica no se recomienda el uso de Alendronato sódico en niños menores de 18 años (ver también sección 5.1)

ÁCIDO ALENDRÓNICO SEMANAL DAVUR no se ha investigado en el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

4.3. Contraindicaciones

- Anomalías 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.
- Hipersensibilidad al ácido alendrónico o a alguno de los excipientes.
- Hipocalcemia.

Ver también sección 4.4.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Alendronato puede producir irritación local de la mucosa gastrointestinal superior. Dado que hay una posibilidad de empeoramiento de la enfermedad subyacente, debe administrarse con precaución a las pacientes con problemas activos del tracto gastrointestinal superior, tales como disfagia, enfermedad esofágica, gastritis, duodenitis, úlceras o con una historia reciente (durante el año anterior) de enfermedad gastrointestinal grave, tal como úlcera péptica, o hemorragia gastrointestinal activa, o cirugía del tracto gastrointestinal superior distinta de piloroplastia (ver sección 4.3).

En pacientes tratados con alendronato se han descrito efectos esofágicas (en ocasiones graves y que requieren 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 debe instruirse a las pacientes para que interrumpan la toma de ácido alendrónico y acudan de inmediato al médico si desarrollan síntomas de irritación esofágica, como disfagia, dolor al tragar o dolor retroesternal, aparición o empeoramiento de pirosis.

El riesgo de efectos esofágicos indeseables graves parece ser mayor en pacientes que toman el ácido alendrónico inadecuadamente y/o que continúan tomando ácido alendrónico tras desarrollar síntomas que indican irritación esofágica. Es muy importante que la paciente reciba y entienda las instrucciones

completas de posología (ver sección 4.2). Se debe informar a las pacientes que el incumplimiento de estas instrucciones puede aumentar su riesgo de problemas esofágicos.

En pacientes con esófago de Barrett conocido, los prescriptores deben tener en cuenta los beneficios y riesgos potenciales de alendronato para cada paciente individual.

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

Se ha notificado osteonecrosis maxilar, generalmente asociada a extracción dental y/o infección local (incluyendo osteomielitis), en pacientes con cáncer que estaban recibiendo tratamiento con bifosfonatos intravenoso. Muchos de estos pacientes estaban recibiendo quimioterapia y corticosteroides. También se ha presentado osteonecrosis en pacientes con osteoporosis en tratamiento con bifosfonatos orales.

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

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

En pacientes con factores de riesgo concomitantes (p.ej. cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, poca higiene bucal) es conveniente considerar la realización de un examen dental y odontología preventiva antes del tratamiento con bifosfonatos.

Durante el tratamiento, las pacientes deben evitar, en lo posible, las intervenciones dentales invasivas. En las pacientes que desarrollan osteonecrosis maxilar durante la terapia con bifosfonatos, la cirugía dental puede agravar la situación. No existen datos disponibles que sugieran si la interrupción del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis maxilar en pacientes que necesiten cirugía dental. La opinión clínica del médico deberá 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 todos 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 hinchazón.

Se ha notificado dolor óseo, articular y/o muscular en pacientes en tratamiento con bifosfonatos. 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 los pacientes presentaron alivio de los síntomas después de interrumpir el fármaco. Un subgrupo presentó recurrencia de los síntomas al reexponerse al mismo fármaco o a otro bifosfonatos.

Debe instruirse a las pacientes para que, si se olvidan una dosis de **ÁCIDO ALENDRÓNICO SEMANAL DAVUR**, tomen un solo comprimido en la mañana siguiente de recordarlo. No deben tomar dos comprimidos en el mismo día, sino que han de seguir tomando un comprimido una vez a la semana, en el mismo día originalmente fijado.

En la experiencia post-comercialización se han notificado casos raros de reacciones cutáneas graves incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

El ácido alendrónico no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal en los que TFG sea inferior a 35 ml/min, (ver sección 4.2).

Deben considerarse otras causas de osteoporosis además de la deficiencia de estrógenos y al envejecimiento.

Antes de iniciar el tratamiento con ácido alendrónico, debe corregirse la hipocalcemia (ver sección 4.3). Asimismo, deben tratarse eficazmente otras alteraciones del metabolismo mineral (como la deficiencia en vitamina D e hipoparatiroidismo). En pacientes con estas alteraciones debe vigilarse el calcio sérico y los síntomas de hipocalcemia durante el tratamiento. Debido a los efectos positivos del ácido alendrónico para aumentar el mineral óseo, pueden producirse descensos del calcio y fosfato en suero. Estos normalmente son pequeños y asintomáticos. Sin embargo, se han notificado algunos casos de hipocalcemia sintomática, que ocasionalmente han sido graves, apareciendo generalmente en pacientes con factores predisponentes (p. ej., hipoparatiroidismo, deficiencia de vitamina D y malabsorción de calcio).

Es particularmente importante asegurar una adecuada ingestión de calcio y vitamina D en las pacientes que reciben glucocorticoides.

El juicio clínico del médico debe guiar el plan de actuación de cada paciente basándose en la valoración individual del beneficio/riesgo.

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 algunos 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 los pacientes tratados con bisfosfonatos que hayan tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio/riesgo, en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

Durante el tratamiento con bisfosfonatos debe advertirse a los pacientes que notifiquen cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle. En cualquier paciente que presente dichos síntomas deberá valorarse si existe una fractura de fémur incompleta.

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 infecciones de oído crónicas.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Es probable que, si se toman al mismo tiempo alimentos y bebidas (incluyendo el agua mineral), los aportes complementarios de calcio, los antiácidos y algunos medicamentos orales interferirán con la absorción del ácido alendrónico. Por tanto, las pacientes deben esperar al menos 30 minutos tras haber tomado ácido alendrónico antes de tomar cualquier otro medicamento oral (ver sección 4.2 y 5.2).

No se prevé ninguna otra interacción con medicamentos de importancia clínica. En ensayos clínicos varias pacientes recibieron estrógenos (intravaginales, transdérmicos u orales) durante la administración de ácido alendrónico. No se identificaron efectos adversos atribuibles a su uso concomitante.

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

Aunque no se han realizado estudios de interacción específicos, en los ensayos clínicos se utilizó ácido alendrónico concomitantemente con una amplia variedad de medicamentos recetados comúnmente sin que se observaran evidencias de interacciones clínicas adversas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos adecuados del uso de ácido alendrónico en mujeres embarazadas. Los estudios con animales no indican efectos perjudiciales directos con respecto al embarazo, al desarrollo embrionario/fetal, ni al desarrollo postnatal. El ácido alendrónico administrado durante el periodo de gestación en ratas produjo distocia relacionada con hipocalcemia (ver sección 5.3). Dadas las indicaciones, el ácido alendrónico no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si el ácido alendrónico se excreta en la leche materna humana. Dada la indicación, el ácido alendrónico no debe utilizarse en mujeres durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sin embargo, ciertas reacciones adversas que se han notificado con alendronato pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas de algunas pacientes. Las respuestas individuales a alendronato pueden variar (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

En un estudio de un año de duración en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, los perfiles de seguridad globales del ácido alendrónico semanal 70 mg (n = 519) y 10 mg/día de ácido alendrónico (n = 370) fueron similares.

En dos estudios de tres años de diseño prácticamente idéntico, en mujeres posmenopáusicas (10 mg de ácido alendrónico: n = 196, placebo: n = 397) los perfiles de seguridad globales de 10 mg/día de ácido alendrónico y placebo fueron similares.

Las reacciones adversas notificadas por los investigadores como posible, probable o definitivamente relacionadas con el fármaco se presentan a continuación si se produjeron en $\geq 1\%$ en cualquiera de los grupos de tratamiento en el estudio de un año, o en $\geq 1\%$ de las pacientes tratados con 10 mg/día de ácido alendrónico y con una mayor incidencia que en las pacientes a los que se administró placebo en los estudios de tres años:

	Estudio de un año		Estudios de tres años	
	FOSAMAX Semanal 70 mg (n = 519) %	Alendronato 10 mg/día (n = 370) %	Alendronato 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
úlceras gástricas	0,0	1,1	0,0	0,0
úlceras esofágicas	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

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

[*Frecuentes* ($\geq 1/100$, $< 1/10$ Al menos 1 de cada 100 pero menos de 1 de cada 10 pacientes), *Poco frecuentes* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$ Al menos 1 de cada 1.000 pero menos de 1 de cada 100 pacientes), *Raras* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$ Al menos 1 de cada 10.000 pero menos de 1 de cada 1.000 pacientes), *Muy raras* ($< 1/10.000$ incluyendo notificaciones aisladas Menos de 1 de cada 10.000 pacientes), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)]

Trastornos del sistema inmunológico:

Raras: reacciones de hipersensibilidad, como urticaria y angioedema

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

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

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: cefalea, mareo[†]

Poco frecuentes: disgeusia[†]

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: inflamación ocular (uveítis, escleritis, episcleritis)

Trastornos gastrointestinales:

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

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

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

* Ver secciones 4.2 y 4.4.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: erupción cutánea, eritema

Raras: urticaria, angioedema, erupción cutánea con fotosensibilidad

casos aislados de reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: dolor musculoesquelético (óseo, muscular o articular)

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

Muy raras: osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase de grupo de los bisfosfonatos).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

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

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

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareos

Trastornos del oído y del laberinto: vértigo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: alopecia, prurito

Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo:

Muy frecuentes: dolor musculoesquelético (óseo, muscular o articular) en ocasiones grave^{†§}

Frecuentes: hinchazón articular[†]

Raras: osteonecrosis maxilar^{‡§}, fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: astenia, edema periférico

Poco frecuentes: síntomas transitorios propios de una respuesta de fase aguda (mialgia, malestar y raramente fiebre), típicamente asociados con el inicio del tratamiento[†].

§ Ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"

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

* Ver secciones "Posología y método de administración" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo"

‡ 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

† Identificada durante la experiencia postcomercialización.

Pruebas complementarias

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 ≤ 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

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, Website: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

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

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con alendronato. Deben administrarse leche o antiácidos para unir alendronato. Dado el riesgo de irritación esofágica, no debe inducirse el vómito y la paciente debe mantenerse en posición erguida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bifosfonato, para el tratamiento de enfermedades óseas.

Código ATC: M05B A04

El principio activo, alendronato sódico trihidrato, es un bifosfonato que inhibe la resorción ósea osteoclástica sin efecto directo sobre la formación de hueso. Los estudios preclínicos han demostrado localización preferente de alendronato en sitios de resorción activa. La actividad de los osteoclastos se inhibe, pero el reclutamiento o fijación de los osteoclastos no se ve afectado. El hueso formado durante la terapia con alendronato es de calidad normal.

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas

La osteoporosis se define como una DMO de la columna o la cadera 2,5 DE por debajo de la media de una población joven normal o como una fractura por fragilidad previa, con independencia de la DMO.

La equivalencia terapéutica de alendronato 70 mg (n=519) y alendronato 10 mg al día (n=370) se demostró en un estudio multicéntrico de un año de duración en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Los aumentos medios, con respecto a los valores basales, en la DMO de la columna lumbar al año fueron del 5,1 % (IC del 95 %: 4,8, 5,4 %) en el grupo de 70 mg una vez a la semana y del 5,4 % (IC del 95 %: 5,0, 5,8 %) en el grupo de 10 mg diarios. Los aumentos medios de DMO fueron 2,3% y 2,9% en el cuello femoral, y 2,9% y 3,1% en toda la cadera en los grupos de 70 mg semanal y 10 mg diarios, respectivamente. Los dos grupos de tratamiento también fueron similares con respecto a los aumentos de la DMO en otras zonas esqueléticas.

Los efectos de alendronato sobre la masa ósea y la incidencia de fracturas en mujeres postmenopáusicas se investigaron en dos estudios iniciales de eficacia de diseño idéntico (n=994), así como en el Ensayo de Intervención en Fracturas (FIT: n=6.459).

En los estudios iniciales de eficacia, los aumentos en la densidad mineral ósea (DMO) media con alendronato 10 mg/día, con respecto a placebo, a los tres años fueron del 8,8 %, 5,9 % y 7,8 % en la columna, cuello femoral y trocánter, respectivamente. La DMO corporal total también aumentó significativamente. Se produjo una reducción del 48 % (alendronato 3,2% frente a placebo 6,2%) en la proporción de pacientes tratadas con alendronato que presentaron una o más fracturas vertebrales con respecto a las tratadas con placebo. En la prolongación de dos años de estos estudios, la DMO en la columna y el trocánter continuó aumentando y se mantuvo en el cuello femoral y en todo el cuerpo.

Los estudios FIT fueron dos ensayos controlados con placebo en los que se utilizó alendronato diariamente (5 mg diarios durante dos años y 10 mg diarios durante uno o dos años adicionales):

- FIT 1: Un estudio de tres años en 2.027 pacientes con, al menos, una fractura vertebral (compresión) en condiciones basales. En este estudio alendronato diario redujo la incidencia de ≥ 1 nueva fractura vertebral en un 47% (alendronato 7,9% frente a placebo 15,0%). Además, se encontró una reducción

estadísticamente significativa en la incidencia de fracturas de cadera (1,1% frente a 2,2%, una reducción del 51%).

- FIT 2: Un estudio de cuatro años en 4.432 pacientes con masa ósea baja pero sin fracturas vertebrales basales. En este estudio, se observó una diferencia significativa en el análisis del subgrupo de mujeres con osteoporosis (el 37% de la población total se corresponde con la definición anterior de osteoporosis) en la incidencia de fracturas de cadera (alendronato 1,0% frente a placebo 2,2%, una reducción del 56%) y en la incidencia de ≥ 1 fractura vertebral (2,9% frente a 5,8%, una reducción del 50%).

Población pediátrica:

Alendronato se ha estudiado en un pequeño número de pacientes, menores de 18 años de edad, con osteogénesis imperfecta. Los resultados son insuficientes para aceptar su uso en niños.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En relación con una dosis de referencia intravenosa, la biodisponibilidad oral media de alendronato en mujeres fue del 0,64 % para una dosis que osciló entre 5 y 70 mg cuando se administró después del ayuno nocturno y dos horas antes de un desayuno normalizado. La biodisponibilidad disminuyó de forma similar hasta un valor estimado del 0,46% y 0,39% cuando alendronato se administró una hora o media hora antes de un desayuno normalizado. En los estudios de osteoporosis, alendronato 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 %.

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

Distribución

Los estudios efectuados en ratas demuestran que alendronato se distribuye transitoriamente por los tejidos blandos después de la administración intravenosa 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 detectarlas 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 [14 C] alendronato por vía intravenosa, 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 intravenosa, el

aclaramiento renal de alendronato fue de 71 ml/min y el aclaramiento sistémico no excedió los 200 ml/min. Las concentraciones plasmáticas disminuyeron más de un 95 % durante las primeras 6 horas tras la administración intravenosa. 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.

Características en las pacientes

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 intravenosas 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 sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan un peligro especial para los seres humanos, basándose en los estudios convencionales para la farmacología de la seguridad, la toxicidad a dosis repetidas, la genotoxicidad y el potencial carcinogénico. Los estudios en ratas han demostrado que el tratamiento con ácido alendrónico durante el periodo de gestación estaba asociado con distocia en las madres durante el parto, lo que estaba relacionado con hipocalcemia. En los estudios, las ratas a las que se administraron dosis altas mostraron un aumento de la incidencia de osificación fetal incompleta. La relevancia para los seres humanos es desconocida.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina,
Crospovidona y
Estearato magnésico.

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Ninguna precaución especial de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister Aluminio/Aluminio en envases conteniendo 4 comprimidos

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 las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
C/Anabel Segura 11, Edificio Albatros B, 1ª planta,
Alcobendas, 28108 Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

68840

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

Mayo 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2016