

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido Alendrónico Semanal Pensa 70 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 70 mg de ácido alendrónico (equivalente a 76,188 mg de alendronato sódico).

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos circulares, de color blanco o casi blanco, marcados con una “A” en una cara y un “4” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ácido Alendrónico Semanal está indicado en adultos para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas. Ácido Alendrónico reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

Se debe instruir a las pacientes para que, si se olvidan una dosis de Ácido Alendrónico Semanal Ranbaxy 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.

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

Personas de edad avanzada

En estudios clínicos, no hubo diferencias relacionadas con la edad en los perfiles de eficacia o seguridad de alendronato. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada.

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oral.

Para permitir la adecuada absorción de ácido alendrónico:

El Ácido Alendrónico Semanal Pensa se debe tomar como mínimo media hora antes de la primera comida, bebida o medicamento del día, con agua del grifo únicamente. Otras bebidas (incluida el agua mineral), los alimentos y algunos medicamentos pueden reducir la absorción de alendronato (ver sección 4.5).

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

- Ácido Alendrónico Semanal Pensa sólo se debe tomar en el momento de levantarse por la mañana tragándolo con un vaso lleno de agua (no menos de 200 ml).
- Las pacientes sólo deben tragar el comprimido entero. Los pacientes no deben trocear o masticar el comprimido ni permitir que se disuelva en la boca debido a un peligro potencial de úlcera orofaríngea.
- Después de tomar Ácido Alendrónico Semanal Pensa, la paciente no se deberá tumbar hasta que hayan transcurrido al menos 30 minutos y hasta después de la primera comida del día
- No se debe tomar Ácido Alendrónico al acostarse ni antes de levantarse por la mañana.

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

Ácido Alendrónico Semanal Pensa no se ha investigado en el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Anormalidades esofágicas y otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico, como las estenosis o la acalasia.
- Imposibilidad de permanecer en posición sentada erguida o en bipedestación durante al menos 30 minutos.
- Hipocalcemia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones adversas del tracto gastrointestinal superior

Ácido alendrónico puede producir irritación local de la mucosa de la parte superior del aparato digestivo. Dado que hay una posibilidad de empeoramiento de enfermedades subyacentes, ácido alendrónico 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 una historia reciente (durante el año anterior) de enfermedad gastrointestinal grave como úlcera péptica, o hemorragia gastrointestinal activa, o cirugía del tracto gastrointestinal superior distinta de la piloroplastia (ver sección 4.3).

En pacientes con esófago de Barrett diagnosticado, el médico debe tener en cuenta los beneficios y riesgos potenciales de alendronato para cada paciente de forma individual.

En pacientes tratados con ácido alendrónico se han descrito efectos esofágicos (algunas veces graves y que requirieron hospitalización), como esofagitis, úlceras y erosiones esofágicas, raramente seguidas de estenosis esofágica. Por tanto, los médicos deben vigilar la posible aparición de signos o síntomas que sugieran una posible reacción esofágica, y se debe instruir a las pacientes para que interrumpan la toma de ácido alendrónico 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. (ver sección 4.8)

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

A pesar de que en los extensos ensayos clínicos no se ha observado incremento de riesgo, ha habido raramente notificaciones (postcomercialización) de úlceras gástricas y duodenales, algunas graves y con complicaciones. (Ver sección 4.8)

Osteonecrosis mandibular

Se ha notificado osteonecrosis de la mandíbula, normalmente asociada a extracción de dientes y/o a infección local (incluyendo osteomielitis), en pacientes con cáncer que estaban recibiendo regímenes de tratamiento incluyendo bisfosfonatos administrados por vía intravenosa en primer lugar. La mayoría de estos pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticosteroides. Se ha notificado osteonecrosis de la mandíbula en pacientes con osteoporosis que estaban recibiendo bisfosfonatos por vía oral.

Cuando se evalúe el riesgo individual de desarrollar osteonecrosis de mandíbula, deben considerarse los siguientes factores de riesgo:

- Potencia del bifosfonato (mayor para ácido zolendrónico), vía de administración (ver a continuación) y dosis acumulativa.
- Cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, inhibidores de la angiogénesis, fumadores.
- Historia clínica de enfermedad dental, escasa higiene bucal, enfermedad periodontal, procedimientos dentales invasivos y dentaduras postiza mal ajustadas.

En pacientes con mal estado dental, antes de empezar el tratamiento con bisfosfonatos, debe considerarse realizar una revisión dental con odontología preventiva adecuada.

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

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

Durante el tratamiento con bisfosfonatos, todos los pacientes deben mantener una buena higiene oral, realizarse revisiones dentales rutinarias, e informar de cualquier síntoma oral como movilidad dental, dolor o hinchazón.

Osteonecrosis del conducto auditivo externo

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

Dolor musculoesquelético

Se ha comunicado dolor óseo, articular y/o muscular en pacientes en tratamiento con bisfosfonatos. En la experiencia después de la comercialización, estos síntomas raramente han sido graves y/o incapacitantes (ver sección 4.8). El tiempo hasta la aparición de los síntomas varía desde un día hasta varios meses después de empezar el tratamiento. La mayoría de los pacientes presentaron alivio de los síntomas después de interrumpir el tratamiento. Un subgrupo presentó recurrencia de los síntomas al reexponerse al mismo fármaco o a otro bisfosfonato.

Fracturas atípicas del fémur

Se han notificado fracturas femorales atípicas subtrocantéricas y de la diáfisis femoral durante la terapia con bisfosfonatos, principalmente en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo para la osteoporosis. Estas fracturas oblicuas cortas o transversales se pueden producir en cualquier punto del fémur desde justo debajo del trocánter menor hasta encima de la fosa supracondilar. Estas fracturas ocurrieron después de un traumatismo mínimo o sin traumatismo y algunos pacientes experimentaron dolor en el muslo o en la ingle durante semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa. Con frecuencia, las fracturas fueron bilaterales; por ello, el fémur contralateral debe examinarse en pacientes tratados con bisfosfonatos que han sufrido una fractura del eje femoral. También se ha notificado la mala consolidación de estas fracturas. Se recomienda la suspensión del tratamiento con bisfosfonatos en pacientes con fractura espontánea, dependiendo de la evaluación del paciente y en función de una evaluación de la relación riesgo-beneficio.

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

Reacciones cutáneas

En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos raros de reacciones cutáneas graves incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica.

Olvido de una dosis

Debe instruirse a las pacientes para que, si se olvidan una dosis de **Ácido Alendrónico Semanal** *pensa*, tomen un solo comprimido a 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.

Insuficiencia renal

No se recomienda ácido alendrónico en pacientes con insuficiencia renal con una TFG inferior a 35 ml/min, (ver sección 4.2).

Metabolismo óseo y mineral

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

Antes de comenzar el tratamiento con ácido alendrónico debe corregirse la hipocalcemia (ver sección 4.3). Asimismo, deben de tratarse de forma eficaz otras alteraciones que afecten al metabolismo mineral (como la deficiencia de vitamina D e hipoparatiroidismo). Antes de empezar el tratamiento con este medicamento, en pacientes con estas alteraciones, debe vigilarse el calcio sérico y los síntomas de hipocalcemia durante el tratamiento con Ácido Alendrónico Semanal Pensa. .

Debido a los efectos positivos de ácido alendrónico al aumentar el mineral óseo, pueden producirse descensos del calcio y fosfato en suero, en especial en pacientes en tratamiento con glucocorticoides, en los que la absorción de calcio puede estar disminuida. 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 mal absorción de calcio).

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

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante de Ácido alendrónico con AINEs, ya que el uso de los AINEs se asocia a irritación gastrointestinal.

Aunque no se han realizado estudios de interacción específicos, en los ensayos clínicos se utilizó ácido alendrónico de forma concomitante con una amplia gama de medicamentos prescritos con frecuencia sin que se observaran evidencias de interacciones clínicas adversas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de alendronato en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Alendronato administrado durante el embarazo en ratas causó distocia relacionada con hipocalcemia (ver sección 5.3).

No se debe utilizar Ácido Alendrónico Semanal Pensa durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si ácido alendrónico/metabólitos se excreta en la leche materna humana. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Ácido Alendrónico Semanal Pensa no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia directa del ácido alendrónico sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Las pacientes pueden experimentar ciertas reacciones adversas (por ejemplo visión borrosa, mareo y dolor óseo, muscular o articular graves (ver sección 4.8)) que pueden influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

	Estudios de un año		Estudios de tres años	
	Ácido alendrónico 70 mg Semanal (n = 519) %	Ácido alendrónico 10 mg/día (n = 370) %	Ácido alendrónico 10 mg/día (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
<i>Trastornos 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
Náusea	1,9	2,4	3,6	4,0
Distensión abdominal	1,0	1,4	1,0	0,8
Estreñimiento	0,8	1,6	3,1	1,8
Diarrea	0,6	0,5	3,1	1,8
Disfagia	0,4	0,5	1,0	0,0
Flatulencia	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastritis	0,2	1,1	0,5	1,3
Úlcera gástrica	0,0	1,1	0,0	0,0
Úlcera esofágica	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y del hueso</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>Trastornos del sistema nervioso</i>				
Cefalea	0,4	0,3	2,6	1,5

Tabla de reacciones adversas

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

Las definiciones son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$ incluyendo casos aisladas)

Sistemas de Clasificación por órganos	Frecuencia	Reacción adversa
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 ^{&}
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	cefalea, mareos [†]
	Poco frecuentes	disgeusia [†]
Trastornos oculares	Poco frecuentes	inflamación de los ojos, (uveítis, escleritis o episcleritis)
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	vértigo [†]
	Muy raras	osteonecrosis del conducto auditivo externo (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos)

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 ^{&}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	alopecia [†] , prurito [†]
	Poco frecuentes	erupción cutánea, eritema
	Raras	erupción cutánea con fotosensibilidad, reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. [†]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	dolor musculoesquelético (óseo, muscular o articular) algunas veces grave. ^{†§}
	Frecuentes	Hinchazón de las articulaciones
	Raras	osteonecrosis de mandíbula ^{‡&} , fracturas femorales atípicas subtrocantéricas y de la diáfisis (reacción adversa de clase 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), normalmente al comienzo del tratamiento.

[&] Ver sección 4.4

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

^{*} Ver secciones 4.2 y 4.4

[‡] Esta reacción adversa se identificó en la observación post-comercialización. La frecuencia de "rara" se estimó basado en los estudios clínicos relevantes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

4.9. Sobredosis

Síntomas

Como consecuencia de la sobredosis oral pueden aparecer hipocalcemia, hipofosfatemia y reacciones adversas gastrointestinales como dolor de estómago, pirosis, esofagitis, gastritis o úlcera.

Tratamiento

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con ácido alendrónico. Debe administrarse leche o antiácidos para unir ácido alendrónico. 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: Tratamiento de enfermedades óseas, bifosfonato.

Código ATC: M05B A04

Mecanismo de acción

El principio activo de Ácido Alendrónico 70 mg, alendronato sódico, es un bisfosfonato que inhibe la resorción ósea osteoclastica sin efecto directo sobre la formación de hueso. Los estudios preclínicos han demostrado localización preferente de ácido alendrónico 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 ácido alendrónico es de calidad normal.

Eficacia clínica y seguridad

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 ácido alendrónico semanal 70 mg (n=519) y ácido alendrónico 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 ácido alendrónico 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 ácido alendrónico 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 % (ácido alendrónico 3,2% frente a placebo 6,2%) en la proporción de pacientes tratadas con ácido alendrónico 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 ácido alendrónico 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 ácido alendrónico diario redujo la incidencia de ≥ 1 nueva fractura vertebral en un 47% (ácido alendrónico 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 osteoporóticas (el 37% de la población total se corresponde con la definición anterior de osteoporosis) en la incidencia de fracturas de cadera (ácido alendrónico 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%).

Resultados de los análisis de laboratorio

En los estudios clínicos, se produjeron descensos asintomáticos, leves y transitorios del calcio y del fosfato séricos en aproximadamente el 18 y el 10 %, respectivamente, de las pacientes tratadas con ácido alendrónico 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.

Población pediátrica

El alendronato sódico se ha estudiado en un pequeño grupo de pacientes menores de 18 años con osteogénesis imperfecta. Los resultados son insuficientes para dar soporte al uso de alendronato sódico en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En relación con una dosis de referencia intravenosa, la biodisponibilidad oral media de ácido alendrónico 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 ácido alendrónico se administró una hora o media hora antes de un desayuno normalizado. En los estudios de osteoporosis, ácido alendrónico fue efectivo cuando se administró al menos 30 minutos antes de la primera comida o bebida del día.

La biodisponibilidad era insignificante si ácido alendrónico se administraba con un desayuno normalizado o hasta dos horas después de éste. La administración simultánea de ácido alendrónico 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 ácido alendrónico (con un aumento medio del 20 % al 44 %).

Distribución

Los estudios efectuados en ratas demuestran que ácido alendrónico 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 ácido alendrónico se metabolice en los animales o en el hombre.

Eliminación

Después de administrar una dosis única de [¹⁴C] ácido alendrónico 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 ácido alendrónico 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 ácido alendrónico desde el esqueleto. Ácido alendrónico no se excreta mediante los sistemas de transporte ácidos o básicos del riñón en las ratas y, por tanto, no se piensa que interfiera la excreción de otros medicamentos por la eliminación mediante estos sistemas en el hombre.

Insuficiencia renal

Los estudios preclínicos muestran que el fármaco que no se deposita en el hueso se excreta rápidamente en orina. No se hallaron datos de saturación de la captación ósea tras el tratamiento crónico con dosis 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 ácido alendrónico 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 especial riesgo en seres humanos basándose en los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por administración repetida, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los estudios en ratas han demostrado que el tratamiento con ácido alendrónico durante el embarazo estaba asociado con distocia en 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

Manitol (E421)

Croscarmelosa sódica

Estearato magnésico

Talco purificado

Sílice coloidal anhidra

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PVC-poliamida-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

Pensa Pharma, S.A.U.

c/ Jorge Comín (médico pediatra), 3
46015 Valencia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69.204

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

Agosto de 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2019