

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido Alendrónico Semanal Apotex 70 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes con efecto conocido

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos ovalados, biconvexos y de color blanco, grabados con "APO" en una cara y "ALE 70" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bisfosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser revaluada periódicamente considerando los beneficios y riesgos potenciales de ácido alendrónico 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 recomienda el uso de alendronato sódico en niños ni en adolescentes (menores de 18 años) debido a la falta de datos de seguridad y eficacia en afecciones asociadas a osteoporosis pediátrica (ver también sección 5.1).

Forma de administración

Vía oral.

Para permitir la absorción adecuada de alendronato:

Este medicamento se debe tomar al menos 30 minutos 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 del alendronato (ver sección 4.5).

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

- Ácido alendrónico 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 ácido alendrónico entero. Las pacientes no deben machacar ni masticar el comprimido, ni permitir que se disuelva en la boca, debido a un peligro potencial de ulceración orofaríngea.
- Después de tomar este medicamento, 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.

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

El uso de Ácido Alendrónico 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 retrasen el vaciamiento esofágico, tales como estenosis o acalasia.
- Imposibilidad de permanecer en posición sentada erguida o en bipedestación durante al menos 30 minutos seguidos.

Hipocalcemia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones adversas del tracto gastrointestinal superior

El alendronato puede producir irritación local de la mucosa de la parte superior del aparato digestivo. Debido al potencial de empeoramiento de enfermedades subyacentes, alendronato se debe administrar con precaución a las pacientes con trastornos activos de la parte superior del aparato digestivo, como disfagia, enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis, úlceras o 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 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 tratadas con alendronato 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 alendronato 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 (ver sección 4.8).

El riesgo de efectos esofágicos indeseables graves parece ser mayor en las pacientes que toman el alendronato inadecuadamente y/o siguen tomando alendronato después de desarrollar síntomas que

sugieran irritación esofágica. Es muy importante que la paciente reciba y atienda 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.

Si bien no se observó un mayor riesgo en ensayos clínicos extensos, ha habido informes raros (poscomercialización) de úlceras gástricas y duodenales, algunas graves y con complicaciones.

Osteonecrosis mandibular

Se ha comunicado osteonecrosis mandibular, normalmente asociada a extracción dental y/o infección local (incluyendo osteomielitis), en pacientes con cáncer que estaban recibiendo regímenes de tratamiento que incluyen principalmente bifosfonatos administrados por vía intravenosa. La mayoría de estas pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticoesteroides. Se ha comunicado también osteonecrosis mandibular en pacientes con osteoporosis que reciben bifosfonatos por vía oral.

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

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

En pacientes con una situación dental deficiente, antes de empezar el tratamiento con bisfosfonatos orales, se debe considerar realizar una revisión dental con un tratamiento odontológico preventivo adecuado.

Mientras estén en tratamiento, estas pacientes deben evitar, si es posible, las intervenciones quirúrgicas dentales invasivas. En las pacientes que desarrollan osteonecrosis mandibular mientras están en tratamiento con bifosfonatos, 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 bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis mandibular.

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, se debe animar a todas 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 inflamación.

Dolor musculoesquelético

Se ha notificado dolor óseo, articular y/o muscular en pacientes en tratamiento con bifosfonatos. En la experiencia después de la comercialización, estos síntomas rara vez 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 del tratamiento. La mayoría de las pacientes presentaron alivio de los síntomas después de interrumpir el tratamiento. Un subgrupo presentó recurrencia de los síntomas al reexponerse al mismo medicamento o a otro bifosfonato.

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 de oído crónicas.

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 algunas 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 las pacientes tratadas con bisfosfonatos que han tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio/riesgo, en aquellas pacientes en las que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

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

Reacciones cutáneas

Durante la experiencia post-comercialización, se han notificado raramente reacciones cutáneas graves incluyendo síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Olvido de una dosis

Se debe advertir a las pacientes para que, si se olvidan una dosis de ácido alendrónico, 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 alendronato en pacientes con insuficiencia renal con una TFG inferior a 35 ml/min (ver sección 4.2).

Metabolismo óseo y mineral

Antes de comenzar el tratamiento con alendronato 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). En pacientes con estas alteraciones, debe de vigilarse el calcio sérico y los síntomas de hipocalcemia durante el tratamiento con ácido alendrónico.

Debido a los efectos positivos de alendronato al aumentar el mineral óseo, pueden producirse descensos del calcio y fosfato en suero, en particular en pacientes que están tomando glucocorticoides en las que la absorción de calcio puede estar reducida. Estos normalmente son pequeños y asintomáticos. Sin embargo, se han notificado casos raros de hipocalcemia sintomática, que ocasionalmente han sido graves, apareciendo a menudo en pacientes con factores predisponentes (p. ej., hipoparatiroidismo, deficiencia de vitamina D y malabsorción 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 1 mmol de sodio (23 mg) 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 las bebidas (incluida el agua mineral), los suplementos de calcio, los antiácidos y algunos medicamentos orales interfieran en la absorción de alendronato. Por lo tanto, las pacientes deben esperar como mínimo media hora después de tomar alendronato antes de ingerir cualquier otro medicamento oral (ver secciones 4.2 y 5.2).

No es de esperar ninguna otra interacción de importancia clínica con medicamentos. En estudios clínicos, algunas mujeres recibieron estrógenos (intravaginales, transdérmicos u orales) durante la administración de alendronato. No se descubrieron experiencias indeseables atribuibles al uso simultáneo de estas medicaciones.

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

Aunque no se realizaron estudios de interacción específicos, en los estudios clínicos alendronato se utilizó 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 estudios 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 durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si alendronato/metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Alendronato 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 de 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 o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En un estudio de un año de duración en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, el perfil de seguridad global de 70 mg de alendronato sódico (n = 519) y alendronato 10 mg/día (n = 370) 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 en el estudio de un año o en $\geq 1\%$ de las pacientes tratadas con alendronato 10 mg/día y con una mayor incidencia que en las que recibieron placebo en los estudios de tres años:

	Estudio de un año		Estudios de tres años	
	70 mg de alendronato una vez a la semana (n = 519) %	10 mg/día de alendronato (n = 370) %	10 mg/día de alendronato (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>Musculoesqueléticos</i>				
dolor musculoesquelético (hueso, músculo o articulación)	2,9	3,2	4,1	2,5
calambre muscular	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Neurológicos</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 de frecuencias son: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$ incluyendo casos aislados).

Sistema de Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del sistema inmunológico:</i>	Raras	reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria y angioedema
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</i>	Raras	hipocalcemia sintomática, a menudo asociada con factores predisponentes§
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	Frecuentes	cefalea, mareo†
	Poco frecuentes	disgeusia†
<i>Trastornos oculares:</i>	Poco frecuentes	inflamación ocular (uveítis, escleritis, episcleritis)
<i>Trastornos del oído y del laberinto:</i>	Frecuentes	vértigo†
	Muy raras	osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos)
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	Frecuentes	dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, diarrea, flatulencia, úlcera esofágica*, disfagia*, distensión abdominal, regurgitación ácida.
	Poco frecuentes	náuseas, vómitos, gastritis, esofagitis*, erosiones esofágicas*, melenas†
	Raras	constricción esofágica*, ulceración orofaríngea*, PUSs (perforación, úlceras, sangrado) gastrointestinales superiores§
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	Frecuentes	alopecia†, prurito†
	Poco frecuentes	erupción, eritema
	Raras	erupción con fotosensibilidad, reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica‡
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i>	Muy frecuentes	dolor musculoesquelético (óseo, muscular o articular) en ocasiones grave†§
	Frecuentes	hinchazón articular†
	Raras	osteonecrosis mandibular‡§; fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos) □
<i>Trastornos generales y</i>	Frecuentes	astenia†, edema periférico†

alteraciones en el lugar de administración:	Poco frecuentes	síntomas transitorios propios de una respuesta de fase aguda (mialgia, malestar general y, raramente, fiebre), típicamente asociados con el inicio del tratamiento†
<p>§Ver sección 4.4 †La frecuencia en los ensayos clínicos fue similar en el grupo con medicamento y en el grupo con placebo. *Ver secciones 4.2 y 4.4 ‡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. .</p>		

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

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

Tratamiento

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con alendronato. Se deben administrar leche o antiácidos para unirse al alendronato. Debido al riesgo de irritación esofágica, no se debe inducir el vómito y la paciente se debe mantener en posición erguida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bisfosfonato, para el tratamiento de enfermedades óseas.
 Código ATC: M05B A04

Mecanismo de acción

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

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusicas

La osteoporosis se define como una densidad mineral ósea (DMO) de la columna o la cadera de 2,5 desviaciones estándar 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 70 mg de alendronato sódico una vez a la semana (n=519) y de 10 mg de alendronato una vez al día (n=370) se demostró en un estudio multicéntrico de un año de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. La media de los aumentos con respecto al nivel inicial en la DMO de la columna lumbar en un año fueron del 5,1% (IC del 95%: 4,8-5,4%) en el grupo con 70 mg una vez a la

semana y del 5,4% (IC del 95%: 5,0-5,8%) en el grupo con 10 mg diarios. La media de los aumentos de la DMO fue del 2,3% y el 2,9% en el cuello femoral y del 2,9% y el 3,1% en toda la cadera en los grupos con 70 mg una vez a la semana y 10 mg diarios, respectivamente. Los dos grupos de tratamiento fueron también similares con respecto a los aumentos de la DMO en otras zonas esqueléticas.

Los efectos del alendronato sobre la masa ósea y la incidencia de fracturas en mujeres posmenopáusicas se examinaron en dos estudios iniciales de eficacia de diseño idéntico (n = 994), así como en el estudio Fracture Intervention Trial (FIT: n = 6.459).

En los estudios iniciales de eficacia, la media de los aumentos de la densidad mineral ósea (DMO) con alendronato 10 mg/día, con respecto a placebo a los tres años, fueron del 8,8%, el 5,9% y el 7,8% en la columna, el cuello femoral y el trocánter, respectivamente. La DMO corporal total también aumentó significativamente. Hubo una reducción del 48% (el 3,2% con alendronato frente al 6,2% con placebo) en la proporción de pacientes tratadas con alendronato que experimentaron una o más fracturas vertebrales, con respecto a las tratadas con placebo. En la ampliación a 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 de 2.027 pacientes que tenían al menos una fractura vertebral (de compresión) en condiciones basales. En este estudio, el alendronato diario redujo la incidencia de ≥ 1 nueva fractura vertebral en un 47% (alendronato 7,9% placebo 15,0%). Además, se observó 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 de 4.432 pacientes con masa ósea baja pero sin fracturas vertebrales iniciales. 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 (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%).

Hallazgos 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 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 $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

Población pediátrica

Alendronato sódico se ha estudiado en un número pequeño de pacientes menores de 18 años con osteogénesis imperfecta. Los resultados son insuficientes para apoyar el 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 del 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 normal. La biodisponibilidad disminuyó de forma similar hasta un valor estimado del 0,46% y del 0,39% cuando el alendronato se administró una hora o media hora antes de un desayuno normatizado. En los estudios sobre osteoporosis, el alendronato fue efectivo cuando se administró al menos 30 minutos antes de la primera comida o bebida del día.

La biodisponibilidad era insignificante si el alendronato se administraba con un desayuno normalizado o hasta dos horas después de éste. La administración simultánea del alendronato y café o zumo de naranja redujo la biodisponibilidad en aproximadamente en un 60%.

En sujetos sanos, la prednisona oral (20 mg tres veces al día durante cinco días) no produjo un cambio clínicamente significativo en la biodisponibilidad oral del 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 en la orina. El volumen de distribución medio en el estado de equilibrio, a excepción del hueso, es de al menos 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 el alendronato se metabolice en animales o en el hombre.

Eliminación:

Después de administrar una dosis única de [¹⁴C]alendronato por vía intravenosa, se excretó aproximadamente el 50% de la radioactividad en orina durante las primeras 72 horas y la recuperación de radioactividad fue mínima o nula en heces. Tras una dosis única de 10 mg por vía intravenosa, el aclaramiento renal del 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 hombres supera los 10 años, lo que refleja la liberación del 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 prevé que interfiera en 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 observaron 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 del 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 de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los estudios en ratas han mostrado que el tratamiento con alendronato durante el embarazo se asoció con distocia en las madres lactantes durante el parto, lo cual se relacionó con hipocalcemia. En los estudios, las ratas a las que se administraron dosis altas mostraron una incidencia aumentada de osificación fetal incompleta. Se desconoce la relevancia en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Estearato de magnesio
Manitol (E-421)
Celulosa microcristalina (PH 102)

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísters transparentes de PVC/PVDC/Al que contienen 2 ó 4 comprimidos
Tamaños de los envases: 2, 4, 8, 12, 40 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg, 2
2333 CN Leiden
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71.029

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

Fecha de autorización: 09/06/2009

Fecha de renovación: 26/01/2016

.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2021