FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen 70 mg/2.800 UI comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 70 mg de ácido alendrónico como alendronato sódico monohidrato, y 2.800 UI (70 microgramos) de colecalciferol (vitamina D_3).

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 5,6 mg de sacarosa

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Comprimido blanco o blanquecino, con forma de cápsula, de aproximadamente 12,7 mm x 6,4 mm, marcado con "A70" en un lado y "2800" en el otro lado del comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen 70 mg/2.800 UI comprimidos está indicado en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en mujeres con riesgo de insuficiencia de vitamina D.

Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen 70 mg/2.800 UI comprimidos reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es un comprimido de Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen una vez a la semana.

Las pacientes deben ser instruidas de que si olvidan una dosis de Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen deben tomar un comprimido a la mañana siguiente de recordarlo. No deben tomarse dos comprimidos en el mismo día, pero debe volver a tomar un comprimido una vez a la semana, como esta originalmente previsto en el día elegido.

Debido a la naturaleza del proceso de la enfermedad en la osteoporosis, Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen está destinado para el uso a largo plazo. No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bisfosfonatos para la osteoporosis. Debe evaluarse periódicamente la necesidad de un tratamiento continuado basándose en los beneficios y potenciales riesgos de Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen para cada paciente individual, particularmente después de 5 más años de uso.

Las pacientes deben recibir suplementos de calcio si la ingesta de la dieta es insuficiente (ver sección 4.4). Debe considerarse de forma individual la suplementación adicional con vitamina D teniendo en cuenta cualquier ingesta de vitamina D de suplementos vitamínicos y dietéticos. No se ha estudiado la

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

equivalencia de la ingesta de 2.800 UI de vitamina D_3 semanalmente en Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen con dosis diarias de vitamina D 400 UI.

Población de edad avanzada:
En los estudios clínicos no hubo diferencia relacionada con la edad en los perfiles de eficacia o seguridad de alendronato. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal:
Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal donde la tasa de filtración glomerular (TFG) es menor de 35 ml/min, debido a la falta de experiencia. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con una TFG superior a 35 ml/min.

Población pediátrica:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen en niños menores de 18 años. Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen no debe usarse en niños menores de 18 años ya que no se dispone de datos.

Forma de administración
Vía oral.

Para permitir una adecuada absorción de alendronato:

Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen se debe tomar sólo con agua (no agua mineral) al menos 30 minutos antes de la primera comida, bebida o medicamento del día (incluyendo antiácidos, suplementos de calcio y vitaminas). Otras bebidas (incluyendo el agua mineral), comida y algunos medicamentos pueden reducir la absorción de alendronato (ver sección 4.5 y sección 4.8).

Se deben seguir exactamente las siguientes instrucciones con el fin de minimizar el riesgo de irritación esofágica y de reacciones adversas relacionadas (ver sección 4.4):

- Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen sólo se debe tragar en el momento de levantarse por la mañana con un vaso lleno de agua (no menos de 200 ml).
- Las pacientes sólo deben tragar Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen entero. Las pacientes no deben machacar ni masticar el comprimido ni permitir que se disuelva en la boca debido al potencial de ulceración orofaríngea.
- Las pacientes no se deben tumbar hasta después de su primera comida del día.
- Las pacientes no se deben tumbar durante al menos 30 minutos después de tomar Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen.

Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen no se debe tomar ni al acostarse ni antes de levantarse por la mañana.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Anomalías esofágicas y otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico como estenosis o acalasia.
- Imposibilidad de permanecer de pie o sentada erguida durante al menos 30 minutos.
- Hipocalcemia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Alendronato

Reacciones adversas gastrointestinales superiores

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Alendronato puede causar irritación local de la mucosa gastrointestinal superior. 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 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 Barret conocido, los médicos deben tener en cuenta los beneficios y riesgos potenciales de alendronato para cada paciente de forma individual.

En pacientes tratadas con alendronato se han descrito reacciones esofágicas (algunas veces graves y que requirieron hospitalización), como esofagitis, úlceras esofágicas o 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 alendronato y acudan al médico si desarrollan síntomas de irritación esofágica, como disfagia, dolor al tragar o dolor retrosternal o aparición o empeoramiento de la pirosis (ver sección 4.8).

El riesgo de reacciones adversas esofágicas graves parece ser mayor en las pacientes que toman alendronato inadecuadamente y/o que siguen tomando alendronato 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 de que el incumplimiento de estas instrucciones puede aumentar su riesgo de problemas esofágicos.

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

Osteonecrosis de la mandíbula
Se han notificado casos de osteonecrosis de la mandíbula asociado con extracciones dentales y/o infecciones locales (incluyendo osteomielitis) en pacientes con cáncer y que reciben regímenes de tratamiento que incluyen bisfosfonatos administrados principalmente de forma intravenosa. Muchos de estos pacientes estaban recibiendo quimioterapia y corticosteroides. La osteonecrosis de la mandíbula se ha comunicado también en pacientes con osteonecrosis que reciben bisfosfonatos orales.

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

- Potencia del bisfosfonato (máxima para el ácido zoledrónico), vía de administración (ver arriba) y dosis acumulada
- Cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, fumar
- Antecedentes de enfermedad dental, higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal, procesos dentales invasivos y dentaduras postizas deficientemente ajustadas

Previamente al tratamiento con bisfosfonatos orales, se debe considerar un examen dental junto con un asesoramiento adecuado en pacientes con una situación dental deficiente.

Durante el tratamiento, estas pacientes deben evitar en lo posible los procedimientos dentales invasivos. En pacientes que desarrollan osteonecrosis de la mandíbula durante el tratamiento con bisfosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar la situación. Para las pacientes que necesiten procedimientos dentales, no hay datos disponibles que sugieran si la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula. El juicio clínico del médico debe guiar el plan de actuación de cada paciente basándose en la valoración individual del beneficio/riesgo.

Durante el tratamiento con bisfosfonatos, se debe animar a todas las pacientes a mantener una buena higiene oral, recibir revisiones dentales rutinarias y comunicar cualquier síntoma oral, como movilidad dental, dolor o inflamación.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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.

Dolor musculoesquelético
Se ha notificado dolor óseo, articular y/o muscular en pacientes en tratamiento con bisfosfonatos. En la experiencia post-comercialización, estos síntomas han sido raramente 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 comenzar el tratamiento. La mayoría de las pacientes presentaron alivio de los síntomas después de interrumpir el tratamiento. Un subgrupo presentó recurrencia de los síntomas al volver a exponerse al mismo medicamento o a otro bisfosfonato.

Fracturas atípicas del fémur
Se han notificado fracturas atípicas de fémur subtrocantéricas y diafisarias con el tratamiento con bisfosfonatos, principalmente en pacientes con tratamiento para la osteoporosis a largo plazo. Estas fracturas transversas u oblicuas cortas pueden producirse en cualquier parte a lo largo del fémur, justo por debajo del trocánter menor hasta justo por encima de llamada cresta supracondílea. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o sin traumatismo y algunos pacientes sufren un dolor en el muslo o en la ingle, a menudo asociado con imágenes características de las fracturas por estrés, semanas o meses antes de presentar una fractura de fémur completa. Las fracturas son a menudo bilaterales, por lo tanto, el fémur contralateral debe ser examinado en pacientes tratados con bisfosfonatos que han sufrido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha notificado mala cicatrización de estas fracturas. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos en pacientes sospechosos de sufrir fracturas atípicas de fémur hasta que se realice la evaluación del paciente, que se basará en la valoración individual del beneficio-riesgo.

Durante el tratamiento con bisfosfonatos los pacientes deben ser advertidos de informar de cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle y cualquier paciente que presente tales síntomas deberá ser evaluado para una fractura de fémur incompleta.

Insuficiencia renal
Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen no está recomendado 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/colecalciferol Tevagen debe corregirse la hipocalcemia (*ver sección 4.3*). Asimismo, deben de tratarse de forma eficaz otras alteraciones del metabolismo mineral (como la deficiencia de vitamina D e hipoparatiroidismo). El contenido de vitamina D en Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen no es el adecuado para corregir la deficiencia de vitamina D. En pacientes con estas alteraciones, debe vigilarse el calcio sérico y los síntomas de hipocalcemia durante el tratamiento con Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen.

Debido a los efectos positivos de alendronato al aumentar el hueso mineral, pueden producirse descensos del calcio y fosfato sérico especialmente en pacientes que toman glucocorticoides en los que puede disminuir la absorción de calcio. Estos normalmente son pequeños y asintomáticos. Sin embargo, se han notificado casos raros de hipocalcemia sintomática, que ocasionalmente han sido graves y generalmente aparecen en pacientes con factores predisponentes (p. ej., hipoparatiroidismo, deficiencia de vitamina D y malabsorción de calcio) (ver sección 4.8).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Colecalciferol
La vitamina D_3 puede aumentar el grado de hipercalcemia y/o hipercalciuria cuando se administra a pacientes con enfermedad asociada con una sobreproducción no regulada de calcitriol (p. ej. leucemia, linfoma, sarcoidosis). En estos pacientes debe controlarse el calcio en orina y suero.

Las pacientes con malabsorción no pueden absorber adecuadamente la vitamina D_3.

Excipientes

Sacarosa
Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarosa-isomaltosa, no deben tomar este medicamento.

Sodio
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

Alendronato
Si se toman al mismo tiempo, es probable que alimentos y bebidas (incluida el agua mineral), suplementos de calcio, antiácidos, y algunos medicamentos orales interfieran con alendronato. Por lo tanto, las pacientes deben esperar al menos 30 minutos después de tomar alendronato antes de tomar cualquier otro medicamento oral (ver secciones 4.2 y 5.2).

Ya que el uso de Anti-inflamatorios No Esteroideos (AINE) está asociado con irritación gastrointestinal se debe tener precaución durante el uso concomitante con alendronato.

Colecalciferol
Olestra, aceites minerales, orlistat y secuestrantes de ácidos biliares (p. ej. colestiramina, colestipol) pueden alterar la absorción de vitamina D. Los antiepilépticos, cimetidina y tiazidas pueden aumentar el catabolismo de la vitamina D. Suplementos adicionales de vitamina D deben considerarse de forma individual.

En caso de tratamiento con diuréticos tiazídicos, que disminuyen la eliminación urinaria de calcio, se recomienda controlar la concentración sérica de calcio.

El uso concomitante de glucocorticoides puede disminuir el efecto de vitamina D.
En casos de tratamiento con medicamentos que contienen digitálicos y otros glucósidos cardiacos, la administración de vitamina D puede aumentar el riesgo de toxicidad digitálica (arritmia). Es necesario una estricta revisión médica, junto con la concentración de calcio sérica y control electrocardiográfico si es necesario.

El agente citotóxico actinomicina y agentes antifúngicos imidazólicos interfieren con la actividad de vitamina D mediante la inhibición de la conversión de 25-hidroxivitamina D a 1,25-dihidroxivitamina D mediante la enzima hepática 25-hidroxivitamina D-1-hidroxilasa.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen sólo debe usarse en mujeres postmenopáusicas y, por tanto, no debe usarse en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Embarazo

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

No hay datos adecuados del uso de Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen en mujeres embarazadas. Estudios en animales con alendronato no indican efectos nocivos directos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, o desarrollo postnatal. Alendronato administrado a ratas durante el embarazo causó distocia relacionada con hipocalcemia (ver sección 5.3). Los estudios en animales han mostrado hipercalcemia y toxicidad reproductiva con dosis altas de vitamina D (ver sección 5.3).

Lactancia
No se sabe si alendronato se excreta en la leche materna. Colecalciferol y algunos de sus metabolitos activos pasan a la leche materna.

Fertilidad
Los bisfosfonatos se incorporan a la matriz ósea, de la que se liberan gradualmente en un periodo de años. La cantidad de bisfosfonatos incorporados en el hueso adulto, y de aquí, la cantidad disponible para liberarse de nuevo a la circulación sistémica, está directamente relacionada con la dosis y duración del uso del bisfosfonato (ver sección 5.2). No hay datos sobre el riesgo fetal en humanos. Sin embargo, hay un riesgo teórico de daño fetal, predominantemente esquelético, si una mujer se queda embarazada después de completar un tratamiento con bisfosfonato. No se ha estudiado el impacto de variables como el tiempo entre la interrupción del tratamiento con bisfosfonato y la concepción, el bisfosfonato usado en particular, y la vía de administración (intravenosa versus oral) sobre el riesgo.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Ciertas reacciones adversas (por ejemplo visión borrosa, mareos y dolor óseo, muscular o articular fuerte (ver sección 4.8)) que se han notificado con Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen que pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas de algunos pacientes.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más comúnmente notificadas son reacciones adversas del tracto gastrointestinal superior incluyendo dolor abdominal, dispepsia, úlcera esofágica, disfagia, distensión abdominal y regurgitación ácida (> 1%).

Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante los ensayos clínicos y/o uso postcomercialización con alendronato.

No se han identificado reacciones adversas adicionales por la combinación de alendronato y colecalciferol.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000)

Trastornos del sistema inmunológico:	*Raras:* reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria y angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	*Raras* : hipocalcemia sintomática, a menudo en asociación con factores predisponentes[1]
Trastornos del sistema nervioso:	*Frecuentes:* dolor de cabeza, mareos[2] *Poco frecuentes:* disgeusia[2]
Trastornos oculares:	*Poco frecuentes:* inflamación ocular (uveitis, escleritis, o episcleritis)
Trastornos del oído y del laberinto:	*Frecuentes* : vértigo[2]
Trastornos gastrointestinales:	*Frecuentes:* dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, diarrea, flatulencia, úlcera esofágica[3], disfagia[3], distensión abdominal, regurgitación ácida

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	Poco frecuentes: náuseas, vómitos, gastritis, esofagitis[3], erosiones esofágicas[3], melena[2] *Raras:* estenosis esofágica[3], ulceración orofaringea[3], PUHs gastrointestinales superiores (perforación, úlceras, hemorragia) [1]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	*Frecuentes* : alopecia[2], prurito[2] *Poco frecuentes* : erupción cutánea, eritema *Raras* : erupción cutánea con fotosensibilidad, reacciones cutáneas graves incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica[4]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	*Muy frecuentes* : dolor musculoesquelético (óseo, muscular o articular) en ocasiones grave[1,2] *Frecuentes* : hinchazón articular[1] *Raras* : osteonecrosis de la mandíbula[1,4]; fracturas de fémur subtrocantéricas y diafisarias atípicas (reacción adversa de clase bisfosfonato) [5] *Muy raras:* Osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	*Frecuentes* : astenia[2], edema periférico[2] *Poco frecuentes* : síntomas transitorios como en una respuesta aguda (mialgia, malestar y raramente fiebre), típicamente asociados al inicio del tratamiento[2]
[1] *Ver sección 4.4* [2] *La frecuencia en ensayos clínicos fue similar en el grupo con medicamento y en el grupo con placebo.* [3] *Ver secciones 4.2 y 4.4* [4] *Esta reacción adversa se identificó durante la vigilancia postcomercialización. La frecuencia de rara se estimó en base a los ensayos clínicos relevantes.* [5] *Identificada durante la experiencia postcomercialización.*	

Notificación de sospechas de reaciones 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: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

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

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosificación con alendronato. En caso de sobredosis con Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen d ebe 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 totalmente erguida.

Colecalciferol
No se ha documentado la toxicidad de vitamina D durante el tratamiento crónico en adultos sanos generalmente a dosis menores de 10.000 UI/día. En un ensayo clínico con adultos sanos una dosis diaria de 4.000 UI al día de vitamina D_3 hasta cinco meses no se asoció con hipercalciuria o hipercalcemia.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para el tratamiento de enfermedades óseas, Bifosfonatos, combinaciones, código ATC: M05BB03

Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen es un comprimido que contiene la combinación de dos principios activos, alendronato sódico monohidrato y colecalciferol (vitamina D_3).

Alendronato
Alendronato sódico es un bisfosfonato que inhibe la resorción ósea osteoclástica sin efecto directo sobre la formación de hueso. Los estudios preclínicos han demostrado la localización preferente de alendronato en sitios de resorción activa. Se inhibe la actividad de los osteoclastos, pero el reclutamiento o fijación de los osteoclastos no se ven afectados. El hueso formado durante el tratamiento con alendronato es de calidad normal.

Colecalciferol (vitamina D_3)
La vitamina D_3 se produce en la piel por conversión del 7-dehidrocolesterol en vitamina D_3 mediante la luz ultravioleta. En ausencia de una exposición adecuada a la luz, la vitamina D_3 es un nutriente esencial para la dieta. La vitamina D_3 se convierte en el hígado en la 25-hidroxivitamina D_3 y se almacena hasta que se necesita. La conversión a la hormona activa capaz de movilizar el calcio, la 1,25-dihidroxivitamina D_3 (calcitriol) en el riñón, está estrechamente regulada. La principal acción de la 1,25-dihidroxivitamina D_3 es aumentar la absorción intestinal tanto de calcio como de fosfato, así como regular los niveles séricos de calcio, la excreción renal de calcio y fosfato, la formación de hueso y la resorción ósea.

Se requiere vitamina D_3 para la formación normal de hueso. La insuficiencia de vitamina D se desarrolla cuando tanto la exposición a la luz del sol como la ingesta en la dieta son inadecuadas. La insuficiencia se asocia con un balance negativo de calcio, pérdida de hueso y un mayor riesgo de fractura ósea. En casos graves, el déficit resulta en hiperparatiroidismo secundario, hipofosfatemia, debilidad muscular proximal y osteomalacia, además de aumentar el riesgo de caídas y fracturas en individuos osteoporóticos. La vitamina D suplementaria reduce estos riesgos y sus consecuencias.

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

Ensayos clínicos de Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen
El efecto de Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen (alendronato 70 mg/vitamina D_3 2.800 UI y alendronato 70 mg/vitamina D_3 5.600 UI) sobre el estado de la vitamina D se demostró en un ensayo multinacional de 15 semanas que incluyó a 476 mujeres caucásicas postmenopáusicas con osteoporosis (25-hidroxivitamina D, nivel sérico basal: media, 18,76 ng/ml; intervalo, 9,0 – 47,7 ng/ml, edad: media, 63 años; intervalo, 42 – 93 años). Las pacientes recibieron la dosis más baja (70 mg/2.800 UI) de Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen (n=157), la dosis más alta (70 mg/5.600 UI) (n= 161) o [Fosamax] (alendronato) 70 mg (n=158) una vez a la semana; se prohibieron los suplementos adicionales de vitamina D.

Todas las pacientes recibieron suplementos orales de calcio a una dosis de 500 mg al día. Las pacientes tenían que seguir restricciones dietéticas y limitar la exposición al sol. Después de 15 semanas de tratamiento, los niveles séricos medios de 25-hidroxivitamina D fueron superiores (24,07 ng/ml) en el grupo de Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen (70 mg/2.800 UI) y (28,13 ng/ml) en el grupo (70 mg/5.600 UI) que en el grupo de alendronato sólo (18,07 ng/ml]).

El porcentaje de pacientes con insuficiencia de vitamina D (25-hidroxivitamina D sérica < 37,5 nmol/l [<15 ng/ml]) se redujo significativamente en un 75,06 % con Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen (70 mg/2.800 UI) y en un 87,44 % con Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen (70 mg/5.600 UI) frente a alendronato solo (8,8 % y 4,7 % frente a 37 %, respectivamente), durante la semana 15.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

El porcentaje de pacientes con déficit de vitamina D (25-hidroxivitamina D sérica < 22,5 nmol/l) [<9 ng/ml]) se redujo significativamente en un 63,44 % con Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen (70 mg/2.800 UI) frente a alendronato sólo (5,1 % frente a 15,1 %, respectivamente).

El riesgo de deficiencia de vitamina D (25-hidroxivitamina D sérica [<9 ng/ml]) se redujo significativamente en un 82,57 % con Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen (70 mg/5.600 UI) frente a alendronato sólo (2,7 % frente a 15,1 %, respectivamente).

Ensayos clínicos de alendronato
La equivalencia terapéutica de 70 mg de alendronato una vez a la semana (n=519) y 10 mg de alendronato al día (n=370) se demostró en un ensayo 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 una vez a la semana y 10 mg diarios, respectivamente. Los aumentos de la DMO en otras zonas esqueléticas también fueron similares en los dos grupos de tratamiento.

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

En los ensayos iniciales de eficacia, los aumentos medios en la DMO 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 extensión de dos años de estos ensayos, la DMO en la columna y el trocánter continuó aumentando, y se mantuvo en el cuello femoral y en el total del cuerpo.

Los ensayos 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 ensayo de tres años en 2.027 pacientes con, al menos, una fractura vertebral (compresión) en condiciones basales. En este ensayo 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 ensayo de cuatro años en 4.432 pacientes con masa ósea baja pero sin fracturas vertebrales en condiciones basales. En este ensayo, 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 %).

Análisis de laboratorio
En ensayos clínicos, se produjeron descensos asintomáticos, leves y transitorios de los niveles séricos de calcio y fosfato en aproximadamente el 18 % y el 10 %, respectivamente, de las pacientes tratadas con alendronato 10 mg/día, en comparación con aproximadamente el 12 % y el 3 % de las que tomaron placebo. Sin embargo, las incidencias de descensos de los niveles séricos de calcio a < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) y fosfato a = 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Alendronato

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Absorción
En relación con una dosis de referencia intravenosa, la biodisponibilidad oral media de alendronato en mujeres fue del 0,64 % con una dosis que osciló entre 5 y 70 mg cuando se administró después del ayuno nocturno y dos horas antes de un desayuno estándar. 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 estándar. En los ensayos de osteoporosis, alendronato fue eficaz cuando se administró al menos 30 minutos antes de la primera comida o bebida del día.

El componente alendronato en el comprimido en combinación de Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen (70 mg/2.800 UI) es bioequivalente al comprimido de alendronato 70 mg.

La biodisponibilidad era insignificante si alendronato se administraba con un desayuno estándar o hasta dos horas después de éste. La administración simultánea de alendronato con 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 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. La media del volumen de distribución en el estado estacionario, sin considerar el hueso, es como mínimo de 28 litros en humanos. Las concentraciones plasmáticas de alendronato tras la administración de dosis terapéuticas orales son demasiado bajas para poder detectarlas mediante análisis (<5 ng/ml). La fijación a proteínas en el plasma humano es aproximadamente del 78 %.

Biotransformación
No hay evidencia de que alendronato se metabolice en los animales o en humanos.

Eliminación
Después de administrar una dosis única de [14C] 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 de 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 humanos supera los 10 años, lo que refleja la liberación de alendronato desde el esqueleto. Alendronato no se excreta mediante los sistemas renales de transporte de ácidos o bases en ratas y, por tanto, no se espera que en humanos interfiera con la excreción de otros medicamentos mediante estos sistemas.

Colecalciferol

Absorción
70 mg/ 2.800 UI en sujetos adultos sanos (varones y mujeres), tras la administración de Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen después de un ayuno nocturno, el área media bajo la curva suero-concentración-tiempo (AUC -72h) para la vitamina D 3 (niveles basales corregidos para vitamina D_3 endógena) fue de 177,929 ng*h/ml. La media de la concentración sérica máxima (C max) de vitamina D 3 fue de 5,761 ng/ml y el tiempo medio hasta alcanzar la concentración sérica máxima (T max) fue de 12,5 horas. La biodisponibilidad de las 2.800 UI de vitamina D 3 en Ácido alendrónico/colecalciferol Tevagen es similar a la de 2.800 UI de vitamina D 3 administrada sola.

Distribución
Después de la absorción, la vitamina D 3 entra en la sangre como parte de los quilomicrones. La vitamina D 3 se distribuye rápidamente en su mayor parte al hígado, donde se metaboliza a la 25-hidroxivitamina D

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

3 , la forma principal de almacenamiento. Menores cantidades se distribuyen a los tejidos adiposo y muscular y, en estos lugares, se almacena como vitamina D 3 para su posterior liberación a la circulación. La vitamina D 3 circulante se une a la proteína de unión de la vitamina D.

Biotransformación
La vitamina D 3 se metaboliza rápidamente por hidroxilación en el hígado a la 25-hidroxivitamina D 3 y posteriormente, en el riñón se metaboliza a la 1,25-dihidroxivitamina D 3 , que representa la forma biológicamente activa. La hidroxilación continúa antes de la eliminación. Un pequeño porcentaje de vitamina D 3 sufre glucuronidación antes de la eliminación.

Eliminación
Cuando se administró vitamina D 3 radioactiva a sujetos sanos, la excreción urinaria media de radioactividad después de 48 horas fue del 2,4 % y la excreción fecal media de radioactividad después de 4 días fue del 4,9 %. En ambos casos, la radioactividad excretada estaba asociada casi exclusivamente a los metabolitos de los fármacos originales.

Insuficiencia hepática
Los estudios preclínicos muestran que el alendronato que no se deposita en el hueso se excreta rápidamente en orina. No se hallaron datos de saturación de la captación ósea tras la dosis crónica 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. Por tanto, cabe esperar una acumulación algo mayor de alendronato en el hueso de las pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios no clínicos con la combinación de alendronato y colecalciferol.

Alendronato
Los datos de los estudios no clínicos 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 demostrado que el tratamiento con alendronato durante el embarazo se asoció con distocia en madres lactantes durante el parto, lo cual se relacionó con hipocalcemia. En los estudios, ratas a las que se administraron dosis altas mostraron una incidencia aumentada de osificación fetal incompleta. La relevancia en humanos se desconoce.

Colecalciferol
A dosis mucho más altas que el intervalo terapéutico humano, se ha observado toxicidad reproductiva en estudios en animales.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol (E421)
Celulosa microcristalina (E460)
Sílice coloidal anhidra (E551)
Estearato magnésico (E572)
Sacarosa
Copovidona (E1201)
Butilhidroxitolueno (BHT) (E321)
Triglicéridos de cadena media
Alcohol polivinílico- parte hidrolizada

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco (E553b)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister OPA/Al/PVC- Al en estuches que contienen 4, 4 x 1, 4 (envase calendario), 12, 12 (envase calendario), 16, 24 o 28 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

Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3 Ulm, 89079
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

nº registro: 78794

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

Noviembre 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2020

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS