

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido alendrónico/colecalciferol Semanal Teva 70 mg/2.800 UI comprimidos EFG

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 D₃).

Excipientes 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 está indicado para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en mujeres con riesgo de insuficiencia de vitamina D. 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 una vez a la semana.

Deben darse instrucciones a las pacientes para que si olvidan una dosis de ácido alendrónico/colecalciferol, tomen un comprimido a la mañana siguiente de recordarlo. No deben tomar dos comprimidos en el mismo día, sino volver a tomar un comprimido una vez a la semana, en el día que escogieron originalmente.

Debido a la naturaleza del proceso de la enfermedad en la osteoporosis, ácido alendrónico/colecalciferol está indicado para el uso a largo plazo.

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/colecalciferol para cada paciente de forma individualizada, sobre todo tras 5 o más años de uso.

Las pacientes deben recibir suplementos de calcio si la ingestión con la dieta es insuficiente (ver sección 4.4). Debe considerarse el suplemento adicional de vitamina D en cada caso individual, teniendo en cuenta cualquier cantidad de vitamina D ingerida con suplementos nutricionales y vitamínicos. No se ha estudiado la equivalencia de la ingestión semanal de 2.800 UI de vitamina D3 en ácido alendrónico/colecalciferol con la administración diaria de 400 UI de vitamina D.

Población de edad avanzada

En ensayos 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 pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal:

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

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ácido alendrónico/colecalciferol en niñas menores de 18 años. Ácido alendrónico/colecalciferol no se debe usar en niñas menores de 18 años, debido a que no se dispone de datos para la combinación de ácido alendrónico/colecalciferol. 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 una adecuada absorción de alendronato:

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

Para minimizar el riesgo de irritación esofágica y de reacciones adversas relacionadas, se deben seguir exactamente las siguientes instrucciones (ver sección 4.4):

- Ácido alendrónico/colecalciferol sólo se debe tomar después de levantarse por la mañana tragándolo con un vaso lleno de agua (no menos de 200 ml).
- Las pacientes sólo deben tragar ácido alendrónico/colecalciferol 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 ácido alendrónico/colecalciferol, las pacientes no se deben tumbar hasta que hayan transcurrido al menos 30 minutos y hasta después de la primera comida del día.
- No se debe tomar ácido alendrónico/colecalciferol 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
- Anormalidades esofágicas y otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico, como la 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

Alendronato

Reacciones adversas de la parte superior del aparato digestivo

Alendronato puede causar irritación local de la mucosa de la parte superior del aparato digestivo. Debido al potencial de empeoramiento de enfermedades subyacentes, alendronato debe administrarse con precaución a las pacientes con trastornos activos de la parte superior del aparato digestivo como disfagia, patologías 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 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 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 cualquier signo o síntoma que sugiera una posible reacción esofágica, y deben darse instrucciones a las pacientes para que interrumpan la toma de alendronato y busquen atención médica 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 no toman alendronato adecuadamente y/o que lo siguen tomando después de desarrollar síntomas indicativos de irritación esofágica. Es muy importante que la paciente reciba y entienda las instrucciones completas de administración (ver sección 4.2). Se debe advertir a las pacientes que el incumplimiento de estas instrucciones puede aumentar su riesgo de problemas esofágicos.

A pesar de que en los ensayos clínicos de gran extensión con alendronato no se ha observado incremento del riesgo, se han notificado casos raros (durante la experiencia post-comercialización) de úlceras gástricas y duodenales, algunos de los cuales fueron graves y con complicaciones (ver sección 4.8).

Osteonecrosis de la mandíbula

Se ha notificado osteonecrosis mandibular, normalmente asociada a extracción dental y/o infección local (incluyendo osteomielitis), en pacientes con cáncer que estaban recibiendo regímenes de tratamiento que incluían principalmente bisfosfonatos administrados por vía intravenosa. Muchos de estas pacientes estaban recibiendo quimioterapia y corticosteroides. Se han notificado también casos de osteonecrosis mandibular en pacientes con osteoporosis que estaban recibiendo bisfosfonatos 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 el 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, debe considerarse 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 desarrollen osteonecrosis mandibular mientras están en tratamiento con bisfosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar este problema. Para las pacientes que requieran intervenciones dentales, no hay datos disponibles que sugieran que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduzca el riesgo de osteonecrosis mandibular. La valoración clínica del médico debe guiar el plan de tratamiento de cada paciente, según la evaluación de la relación beneficio/riesgo en cada caso individual.

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.

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 tales como dolor o secreción, o 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 raramente fueron 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. En la mayoría de las pacientes se aliviaron los síntomas después de interrumpir el tratamiento. Un subgrupo tuvo una recaída de los síntomas al reexponerse al mismo medicamento o a otro bisfosfonato.

Fracturas atípicas del fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, principalmente en pacientes con tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversas u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de llamada 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 las 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. Debe considerarse 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.

Insuficiencia renal

Ácido alendrónico/colecalciferol no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina menor a 35 ml/min (ver sección 4.2).

Metabolismo óseo y mineral

Deben considerarse otras causas de osteoporosis además del déficit de estrógenos y el envejecimiento.

Antes de comenzar el tratamiento con ácido alendrónico/colecalciferol debe corregirse la hipocalcemia (ver sección 4.3). También deben tratarse de forma eficaz otras alteraciones que afecten al metabolismo mineral (como el déficit de vitamina D e hipoparatiroidismo) antes de iniciar el tratamiento con ácido alendrónico/colecalciferol. El contenido de vitamina D en ácido alendrónico/colecalciferol no es adecuado para la corrección del déficit de vitamina D. En pacientes con estas alteraciones, deben monitorizarse los niveles séricos de calcio y los síntomas de hipocalcemia durante el tratamiento con ácido alendrónico/colecalciferol.

Debido a los efectos positivos de alendronato sobre el aumento de la mineralización ósea, 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 generalmente 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) (ver sección 4.8).

Colecalciferol

La vitamina D3 puede aumentar el grado de hipercalcemia y/o hipercalciuria cuando se administra a pacientes con enfermedades asociadas con sobreproducción no regulada de calcitriol (p. ej. leucemia, linfoma, sarcoidosis). En estas pacientes deben monitorizarse los niveles de calcio en suero y en orina.

En las pacientes con malabsorción es posible que no se absorba la vitamina D3 adecuadamente.

Excipientes

Sacarosa

Este medicamento contiene 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 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

Alendronato

Es probable que, si se toman al mismo tiempo alimentos y bebidas (incluida el agua mineral), suplementos de calcio, antiácidos, y algunos medicamentos orales haya una interferencia en la absorción de 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).

Debido a que el uso de medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) está asociado con irritación gastrointestinal, se recomienda precaución durante el uso concomitante con alendronato.

Colecalciferol

Olestra, aceites minerales, orlistat y sequestrantes 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Embarazo

No hay datos o la cantidad de datos es limitada sobre el uso de alendronato en mujeres embarazadas. Estudios en animales muestran toxicidad reproductiva. 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). Ácido alendrónico/colecalciferol Semanal Teva no se debe usar durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si alendronato/metabolitos se excretan en la leche materna. No puede excluirse un riesgo en recién nacidos/lactantes. No se debe administrar alendronato durante la lactancia. Colecalciferol y algunos de sus metabolitos activos pasan a la leche materna. Ácido alendrónico/colecalciferol Semanal Teva no se debe utilizar durante la lactancia.

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 el cese del tratamiento con bisfosfonato 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/colecalciferol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Los 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

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente son las reacciones adversas del aparato digestivo, que incluyen dolor abdominal, dispepsia, úlcera esofágica, disfagia, distensión abdominal y regurgitación ácida (> 1%).

Tabla de reacciones adversas

Durante los ensayos clínicos y/o en la post-comercialización, se han notificado las siguientes reacciones adversas con alendronato.

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

Las frecuencias se definen como: 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 ($< 1/10.000$)

Sistema de clasificación	Frecuencia	Reacciones Adversas
--------------------------	------------	---------------------

de órganos		
Trastornos del sistema inmunológico:	<i>Raras</i>	reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria y angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	<i>Raras</i>	hipocalcemia sintomática, a menudo asociada con enfermedades predisponentes ¹
Trastornos del sistema nervioso:	<i>Frecuentes</i>	dolor de cabeza, mareo ²
	<i>Poco frecuentes</i>	disgeusia ²
Trastornos oculares:	<i>Poco frecuentes</i>	inflamación ocular (uveítis, escleritis, o episcleritis)
Trastornos del oído y del laberinto:	<i>Frecuentes</i>	vértigo ²
	<i>Muy raras</i>	osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos)
Trastornos gastrointestinales:	<i>Frecuentes</i>	dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, diarrea, flatulencia, úlcera esofágica ³ , disfagia ³ , distensión abdominal, regurgitación ácida
	<i>Poco frecuentes</i>	náuseas, vómitos, gastritis, esofagitis ³ , erosiones esofágicas ³ , melenas ²
	<i>Raras</i>	constricción esofágica ³ , ulceración orofaríngea ³ , PUSs (perforación, úlceras, sangrado) gastrointestinales superiores ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	<i>Frecuentes</i>	alopecia ² , prurito ²
	<i>Poco frecuentes</i>	erupción, eritema
	<i>Raras</i>	erupción con fotosensibilidad, reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica ⁴
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	<i>Muy frecuentes</i>	dolor musculoesquelético (óseo, muscular o articular) en ocasiones grave ^{1,2}
	<i>Frecuentes</i>	hinchazón articular ¹
	<i>Raras</i>	osteonecrosis mandibular ^{1,4} ; fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bifosfonatos)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	<i>Frecuentes</i>	astenia ² , edema periférico ²
	<i>Poco frecuentes</i>	síntomas transitorios propios de una respuesta de fase 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.		

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

Alendronato

Síntomas

Como consecuencia de la sobredosificación 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 sobredosificación con alendronato. En caso de sobredosis con Ácido alendrónico/colecalciferol Teva debe 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 D₃ hasta cinco meses no se asoció con hipercalciuria o hipercalcemia.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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 D₃)

La vitamina D₃ se produce en la piel por conversión del 7-dehidrocolesterol en vitamina D₃ mediante la luz ultravioleta. En ausencia de una exposición adecuada a la luz, la vitamina D₃ es un nutriente esencial para la dieta. La vitamina D₃ se convierte en el hígado en la 25-hidroxivitamina D₃ y se almacena hasta que se necesita. La conversión a la hormona activa capaz de movilizar el calcio, la 1,25-dihidroxivitamina D₃ (calcitriol) en el riñón, está estrechamente regulada. La principal acción de la 1,25-dihidroxivitamina D₃ 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 D₃ 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.

Eficacia clínica y seguridad

Estudios clínicos de ácido alendrónico/ colecalciferol

El efecto de la dosis más baja de ácido alendrónico / colecalciferol (alendronato 70 mg/vitamina D₃ 2.800 UI) sobre el estado de la vitamina D se demostró en un ensayo multinacional de 15 semanas que incluyó a 682 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis (25-hidroxivitamina D, nivel sérico basal: media, 56 nmol/l [22,3 ng/ml]; rango, 22,5-225 nmol/l [9-90 ng/ml]). Las pacientes recibieron la dosis más baja (70 mg/2.800 UI) de ácido alendrónico/ colecalciferol (n=350) o [FOSAMAX] (alendronato) 70 mg (n=332) una vez a la semana; se prohibieron los suplementos adicionales de vitamina D.

Después de 15 semanas de tratamiento, los niveles séricos medios de 25-hidroxivitamina D fueron significativamente superiores (26 %) en el grupo de ácido alendrónico/ colecalciferol (70 mg/2.800 UI) (56 nmol/l [23 ng/ml]) que en el grupo de alendronato sólo (46 nmol/l [18,2 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 62,5 % con ácido alendrónico/ colecalciferol (70 mg/2.800 UI) frente a alendronato solo (12 % frente a 32 %, respectivamente), durante la semana 15. 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 92 % con ácido alendrónico/ colecalciferol (70 mg/2.800 UI) frente a alendronato sólo (1 % frente al 13 %, respectivamente). En este estudio, los niveles medios de 25-hidroxivitamina D en pacientes con insuficiencia de vitamina D al inicio del estudio (25-hidroxivitamina D, 22,5 a 37,5 nmol/l [9 a < 15 ng/ml]) aumentaron de 30 nmol/l (12,1 ng/ml) a 40 nmol/l (15,9 ng/ml) en la semana 15 en el grupo de ácido alendrónico/ colecalciferol (70 mg/2.800 IU) (n=75) y disminuyeron de 30 nmol/l (12,0 ng/ml) al inicio del tratamiento a 26 nmol/l (10,4 ng/ml) en la semana 15 en el grupo de alendronato solo (n=70). No hubo diferencias en los niveles séricos de calcio, fosfato o calcio en orina de 24 horas entre los grupos de tratamiento.

El efecto de la dosis más baja de alendrónico / colecalciferol (alendronato 70 mg/vitamina D₃ 2.800 UI) más una dosis adicional de 2.800 UI de vitamina D₃ para un total de 5.600 UI (la cantidad de vitamina D₃ en la dosis más alta de alendrónico / colecalciferol) una vez a la semana se demostró en un ensayo de extensión de 24 semanas, que incluyó 619 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Las pacientes en el grupo de vitamina D₃2.800 recibieron alendrónico / colecalciferol (70 mg/2.800 UI) (n=299) y las pacientes en el grupo de vitamina D₃5.600 recibieron alendrónico / colecalciferol (70 mg/2.800 UI) más una dosis adicional de 2.800 UI de vitamina D₃ (n=309) una vez a la semana; se permitieron suplementos

de vitamina D adicionales. Después de 24 semanas de tratamiento, los niveles séricos medios de 25-hidroxivitamina D fueron significativamente mayores en el grupo de vitamina D₃ 5.600 (69 nmol/l [27,6 ng/ml]) que en el grupo de vitamina D₃ 2.800 (64 nmol/l [25,5 ng/ml]). El porcentaje de pacientes con insuficiencia de vitamina D fue del 5,4 % en el grupo de vitamina D₃ 2.800 frente al 3,2 % en el grupo de vitamina D₃ 5.600 durante la extensión a 24 semanas. El porcentaje de pacientes con déficit de vitamina D fue del 0,3 % en el grupo de vitamina D₃ 2.800 frente a cero en el grupo de vitamina D₃ 5.600. No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en los niveles séricos de calcio y fosfato medios, ni en el calcio en orina de 24 horas. El porcentaje de pacientes con hipercalcemia al final de la extensión de 24 semanas no fue estadísticamente diferente entre los grupos de tratamiento.

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

Población pediátrica

Alendronato sódico ha sido estudiado en un pequeño número 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

Alendronato

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* (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 efectuados en ratas demuestran que alendronato se distribuye transitoriamente por los tejidos blandos después de la administración intravenosa de 1 mg/kg, pero a continuación se redistribuye rápidamente hacia el hueso o se excreta por la orina. 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 diez 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

En sujetos adultos sanos (varones y mujeres), tras la administración de ácido alendrónico/ colecalciferol 70 mg/2.800 UI comprimidos después de un ayuno nocturno y dos horas antes de una comida, el área media bajo la curva suero-concentración-tiempo ($AUC_{-120\text{ h}}$) para la vitamina D₃ (niveles sin ajustar para vitamina D₃ endógena) fue de 296,4 ng•h/ml. La media de la concentración sérica máxima (C_{max}) de vitamina D₃ fue de 5,9 ng/ml y el tiempo medio hasta alcanzar la concentración sérica máxima (T_{max}) fue de 12 horas. La biodisponibilidad de las 2.800 UI de vitamina D₃ en *ácido alendrónico/ colecalciferol* es similar a la de 2.800 UI de vitamina D₃ administrada sola.

Distribución

Después de la absorción, la vitamina D₃ entra en la sangre como parte de los quilomicrones. La vitamina D₃ se distribuye rápidamente en su mayor parte al hígado, donde se metaboliza a la 25-hidroxivitamina D₃, la forma principal de almacenamiento. Menores cantidades se distribuyen a los tejidos adiposo y muscular y, en estos lugares, se almacena como vitamina D₃ para su posterior liberación a la circulación. La vitamina D₃ circulante se une a la proteína de unión de la vitamina D.

Biotransformación

La vitamina D₃ se metaboliza rápidamente por hidroxilación en el hígado a la 25-hidroxivitamina D₃ y posteriormente, en el riñón se metaboliza a la 1,25-dihidroxivitamina D₃, que representa la forma biológicamente activa. La hidroxilación continúa antes de la eliminación. Un pequeño porcentaje de vitamina D₃ sufre glucuronidación antes de la eliminación.

Eliminación

Cuando se administró vitamina D₃ 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. La media de la semivida de eliminación plasmática de la vitamina D₃ después de una dosis oral de ácido alendrónico/colecalciferol (70 mg/2.800 UI) es de 24 horas aproximadamente.

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

Núcleo del comprimido:

Manitol (E421)

Celulosa microcristalina

Sílice coloidal anhidra

Estearato magnésico

Composición pellet:

Sacarosa

Celulosa microcristalina

Copovidona

Butilhidroxitolueno (BHT)

Triglicéridos de cadena media

Recubrimiento pellet: Opadry II 85F18378

Alcohol polivinílico- parte hidrolizada

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 3350

Talco

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 para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma S.L.U.

C/ Anabel Segura, 11. Edificio Albatros B, 1ª planta

28108 Alcobendas, Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

nº registro:81501

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

Diciembre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2021