

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tridepos 70 mg + 500 mg/800 UI comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tridepos es un envase combinado de dos comprimidos: Alendronato 70 mg comprimidos y calcio/colecalciferol 500 mg/800 UI comprimidos.

Composición cualitativa y cuantitativa

Comprimidos de alendronato: Cada comprimido contiene alendronato de sodio trihidrato equivalente a 70 mg de ácido alendrónico.

Comprimidos de calcio/colecalciferol: Cada comprimido contiene carbonato de calcio equivalente a 500 mg de calcio y colecalciferol (vitamina D₃) 800 UI (20 microgramos).

Excipiente(s) con efecto conocido

Comprimido de alendronato: Cada comprimido contiene 122 mg de lactosa (como monohidrato).

Comprimidos de calcio/colecalciferol: Cada comprimido contiene 1,75 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Alendronato

Comprimido.

Blanco, oblongo, biconvexo, de 5,5 x 11,5 mm.

Calcio/colecalciferol

Comprimido recubierto con película [comprimido].

Blanco a blanquecino, pueden aparecer manchas, ovalado, grabado con R150, de 8,5 x 19 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tridepos está indicado para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, para reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera. Tridepos está destinado para su uso en pacientes con riesgo de sufrir déficit de calcio y vitamina D.

4.2 Posología y forma de administración

Cada estuche de cartera contiene comprimidos para siete días de tratamiento con Tridepos que comprende 1 comprimido de alendronato 70 mg y 6 comprimidos de calcio/colecalciferol 500 mg/800 UI. Las instrucciones de dosificación y los días marcados para la administración secuencial se imprimen en el envase junto a los comprimidos.

Posología

Un comprimido de alendronato 70 mg y 6 comprimidos de calcio/colecalciferol 500 mg/800 UI por semana, que se deben tomar en días consecutivos de la semana.

El tratamiento se debe iniciar con alendronato 70 mg el Día 1 del tratamiento (= elegido por el paciente al comenzar el tratamiento), seguido de un comprimido de calcio/colecalciferol 500 mg/800 UI al día, durante 6 días consecutivos (día 2 a día 7).

Al día siguiente de tomar el sexto comprimido de calcio/colecalciferol (= Día 8) se repite la secuencia de tratamiento durante 7 días, empezando con un comprimido de alendronato 70 mg.

En caso de olvidar la dosis del comprimido de alendronato 70 mg, se debe instruir al paciente para que tome el comprimido de alendronato 70 mg al día siguiente por la mañana, de acuerdo con las normas de administración. El comprimido de calcio/colecalciferol se debe tomar al menos 30 minutos después del comprimido de alendronato 70 mg ya que el calcio interfiere con la absorción de alendronato.

Si se olvidó la dosis del comprimido de calcio/colecalciferol, se debe indicar al paciente que continúe tomando un comprimido de calcio/colecalciferol al día a partir del día en el que se recuerde la dosis olvidada. Se debe advertir al paciente de que no debe tomar dos comprimidos de calcio/colecalciferol el mismo día. Al final del ciclo semanal, se debe desechar cualquier comprimido remanente de calcio/colecalciferol.

No se ha determinado la duración óptima del tratamiento con bisfosfonatos en la osteoporosis. Es preciso reevaluar periódicamente la necesidad de un tratamiento continuado, basándose en los beneficios y riesgos potenciales de alendronato en el paciente individual, en especial después de 5 o más años de uso.

La cantidad de calcio en los comprimidos de calcio/colecalciferol es inferior a la ingesta diaria recomendada. Por lo tanto, el médico debe calcular la ingesta de calcio con la dieta del paciente. El uso de Tridepos está previsto principalmente en pacientes con una ingesta de calcio con la dieta de 500 mg-1000 mg al día.

Tridepos es un producto de combinación con una dosis diaria que facilita la administración secuencial de alendronato, calcio y colecalciferol.

Uso en personas de edad avanzada

En los estudios clínicos no hubo diferencias relacionadas con la edad en los perfiles de eficacia o seguridad de alendronato. Sin embargo, la función renal del paciente de edad avanzada debe ser tenida en cuenta (ver sección 4.4).

Uso en insuficiencia renal

Tridepos debe utilizarse con precaución en pacientes con deterioro de la función renal y debe monitorizarse el efecto sobre los niveles de calcio y fosfato. Tridepos está contraindicado en caso de insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Tridepos no está recomendado para el uso en niños.

Forma de administración

Alendronato 70 mg

Con el fin de permitir la adecuada absorción del alendronato, alendronato 70 mg se debe tomar al menos 30 minutos antes de la primera comida, bebida u otro medicamento, sólo con agua corriente. Otras bebidas (incluida el agua mineral), los alimentos y algunos medicamentos pueden reducir la absorción del alendronato (ver sección 4.5).

Para facilitar la liberación en el estómago y reducir de esta forma el potencial de irritación/acontecimientos adversos locales y esofágicos (ver sección 4.4.):

- Los comprimidos de alendronato 70 mg se deberán tragar al levantarse por la mañana, con un vaso grande de agua (no menos de 200 ml)
- Los pacientes deben tragar los comprimidos de alendronato 70 mg enteros. Los pacientes no deben triturar ni masticar el comprimido, ni dejarlo disolver en la boca debido a su potencial para provocar ulceraciones orofaríngeas.
- Los pacientes no deben acostarse hasta después de haber ingerido la primera comida del día, que debe realizarse al menos 30 minutos después de haber tomado el comprimido.
- Los pacientes no deben acostarse durante al menos los 30 minutos siguientes a la toma del comprimido de alendronato 70 mg.
- Los comprimidos de alendronato 70 mg no se deben tomar a la hora de acostarse ni antes de levantarse por la mañana.

Calcio/colecalciferol

Deben tragarse con agua, enteros, triturados o partidos.

4.3 Contraindicaciones

- Anomalías del esófago y otros factores que pueden retrasar el vaciado esofágico tales como estenosis o acalasia.
- Incapacidad para mantenerse de pie o sentado en posición erguida durante al menos 30 minutos.
- Insuficiencia renal grave.
- Hipocalcemia.
- Enfermedades y/o trastornos que dan como resultado hipercalcemia y/o hipercalciuria.
- Nefrolitiasis.
- Hipervitaminosis D.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Ver también sección 4.4

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Acontecimientos adversos gastrointestinales

Alendronato puede producir irritación local de la mucosa gastrointestinal superior. Debido a que existe la posibilidad de empeoramiento de la enfermedad subyacente, se debe actuar con precaución cuando se administra alendronato a pacientes con problemas gastrointestinales activos tales como disfagia, enfermedad esofágica, gastritis, duodenitis, úlceras o con antecedentes recientes (dentro del último año) de una enfermedad gastrointestinal importante como úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal activa, o cirugía del tracto gastrointestinal superior distinta de piloroplastia (ver sección 4.3). En pacientes con

diagnóstico de esófago de Barrett, el médico debe considerar individualmente los beneficios y riesgos potenciales del alendronato en cada paciente.

En pacientes tratados con alendronato se ha comunicado la aparición de reacciones esofágicas (en ocasiones graves y que requirieron hospitalización) tales como esofagitis, úlceras esofágicas y erosiones esofágicas, raramente seguidas de estenosis del esófago. Por lo tanto, los médicos deben estar atentos a la aparición de cualquier signo o síntoma que indique una posible reacción esofágica, y los pacientes deben estar advertidos de suspender la administración de alendronato y buscar atención médica si desarrollan síntomas de irritación esofágica tales como disfagia, dolor al tragar o dolor retroesternal, o episodios nuevos o agravados de pirosis.

El riesgo de sufrir acontecimientos adversos graves de tipo esofágico parece ser mayor en pacientes que no cumplen adecuadamente las normas de administración del alendronato y/o que continúan tomándolo tras desarrollar síntomas que sugieren irritación del esófago. Es muy importante proporcionar al paciente instrucciones de administración exhaustivas y que las comprenda (ver sección 4.2). Se debe advertir al paciente de que la falta de seguimiento de estas instrucciones puede aumentar su riesgo de sufrir problemas esofágicos.

Aunque en extensos ensayos clínicos no se ha observado un incremento del riesgo, ha habido algunas notificaciones (post-comercialización) de úlceras gástricas y duodenales, algunas de ellas graves y con complicaciones.

Función renal

No se recomienda el uso de alendronato en pacientes con insuficiencia renal en los que el TFG es menor que 35 ml/min (ver sección 4.2).

La vitamina D se debe usar con precaución en pacientes con alteraciones de la función renal y se debe monitorizar el efecto sobre los niveles de calcio y fosfato. Debe tenerse en consideración el riesgo de calcificación de tejidos blandos. En pacientes con insuficiencia renal grave, la vitamina D en forma de colecalciferol no se metaboliza de manera normal, debiéndose utilizar otras formas de vitamina D (ver sección 4.3).

Durante el tratamiento a largo plazo, es preciso hacer un seguimiento de los niveles de calcio en suero y se debe vigilar la función renal mediante mediciones de la creatinina sérica. La monitorización es especialmente importante en el paciente de edad avanzada con tratamiento simultáneo con glucósidos cardíacos o diuréticos (ver sección 4.5) y en pacientes con tendencia elevada a la formación de cálculos. En caso de hipercalcemia o hipercalciuria (superando 300 mg (7,5 mmol)/24 horas) o signos de función renal alterada, se debe reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Tridepos.

Niveles de calcio

La hipocalcemia se debe corregir antes de iniciar la terapia con alendronato (ver sección 4.3). Se deben tratar eficazmente también otros trastornos que afectan al metabolismo mineral (tales como déficit de vitamina D e hipoparatiroidismo). En pacientes con estos trastornos, se deben vigilar el calcio sérico y los síntomas de hipocalcemia durante la terapia con Tridepos.

Debido a los efectos del alendronato sobre el aumento de los minerales óseos, se pueden producir descensos de los niveles séricos de calcio y fosfato, sobre todo en pacientes tratados con glucocorticoides en quienes puede reducirse la absorción de calcio. Habitualmente se trata de descensos pequeños y asintomáticos. Sin embargo, ha habido informes aislados de hipocalcemia sintomática que en ocasiones ha sido grave y a menudo se presentó en pacientes con condiciones predisponentes (por ejemplo, hipoparatiroidismo, déficit de vitamina D y malabsorción de calcio).

Asegurar una ingesta adecuada de calcio y vitamina D es particularmente importante en pacientes tratados con glucocorticoides.

Los comprimidos de calcio/colecalciferol deben prescribirse con precaución en pacientes que padecen sarcoidosis debido al riesgo de un incremento del metabolismo de la vitamina D a su forma activa. En estos pacientes se debe monitorizar el contenido de calcio en suero y orina.

Los comprimidos de calcio/colecalciferol deben usarse con precaución en pacientes inmovilizados con osteoporosis, debido al aumento del riesgo de hipercalcemia.

El contenido en vitamina D (800 UI) en los comprimidos de calcio/colecalciferol debe ser tenido en consideración cuando se prescriban otros medicamentos que contengan vitamina D. Dosis adicionales de calcio o vitamina D se deben tomar bajo estrecha supervisión médica. En tales casos, es necesario monitorizar frecuentemente los niveles de calcio en suero y la excreción urinaria de calcio.

Osteonecrosis de la mandíbula y canal auditivo externo

En pacientes con cáncer tratados con regímenes terapéuticos que incluyen la administración de bisfosfonatos, principalmente por vía intravenosa, se ha informado de osteonecrosis de la mandíbula, generalmente asociada con la extracción de piezas dentales y/o infecciones locales (incluida la osteomielitis). Muchos de estos pacientes estaban recibiendo también quimioterapia y corticosteroides. Asimismo, se han comunicado casos de osteonecrosis de la mandíbula en pacientes con osteoporosis tratados con bisfosfonatos orales.

Cuando se evalúe el riesgo de que una persona desarrolle osteonecrosis de la mandíbula se deben considerar los siguientes factores de riesgo:

- potencia del agente antirresortivo, la vía de administración (ver arriba) y la dosis acumulativa,
- cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, tabaquismo,
- antecedentes de enfermedad dental, pobre higiene bucal, enfermedad periodontal, procedimientos odontológicos invasivos y mal ajuste de prótesis dentales.

Antes del tratamiento con bisfosfonatos orales en pacientes con malas condiciones dentales se deberá considerar la realización de un examen de la boca, con apropiadas medidas odontológicas preventivas.

Durante el tratamiento, estos pacientes deben evitar someterse, si es posible, a procedimientos dentales invasivos. En pacientes que desarrollan osteonecrosis de la mandíbula mientras reciben tratamiento con bisfosfonatos, la cirugía dental puede provocar una exacerbación de esta patología. Para los pacientes que requieran procedimientos dentales, no se dispone de datos que indiquen si la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula. El plan de tratamiento de cada paciente debe guiarse por el juicio clínico del médico responsable del tratamiento, basándose en la evaluación individual del beneficio/riesgo.

Durante el tratamiento con bisfosfonato, se debe animar al paciente a mantener una buena higiene oral, someterse a chequeos odontológicos rutinarios y comunicar cualquier síntoma bucal tales como movilidad, dolor o inflamación dental.

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con bisfosfonatos, principalmente en asociación con la terapia a largo plazo. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia y/o factores de riesgo locales, tales como

infección o traumatismo. La posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo debe ser considerada en pacientes que reciben bisfosfonatos que se presentan con síntomas del oído incluyendo infecciones crónicas del oído.

Fracturas atípicas femorales

Se ha informado de fracturas atípicas femorales subtrocantéricas y diafisarias con la terapia de bisfosfonatos, especialmente en pacientes bajo tratamiento prolongado de la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden producirse en cualquier parte del fémur, desde la zona justo por debajo del trocánter inferior hasta la región situada por encima del proceso supracondilar. Estas fracturas se producen tras un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunos pacientes experimentan dolor en el muslo o en la ingle asociado a menudo con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas a meses antes de presentar una fractura femoral completa. Con frecuencia, las fracturas son bilaterales; por lo tanto, se deberá examinar el fémur de lado opuesto en los pacientes tratados con bisfosfonatos que hayan sufrido una fractura del eje femoral. Se ha informado igualmente de una mala consolidación de estas fracturas. Durante la evaluación del enfermo, se debe considerar la suspensión de la terapia con bisfosfonatos en pacientes en los que se sospecha que tienen una fractura femoral atípica, usando como base una evaluación individual de beneficio/riesgo.

Durante el tratamiento con bisfosfonatos se debe recomendar a los pacientes que comuniquen cualquier dolor de muslos, cadera o ingle; cualquier paciente que presente tales síntomas debe ser evaluado por una posible fractura incompleta del fémur.

Generales

En pacientes tratados con bisfosfonatos se ha comunicado la aparición de dolores óseos, articulares y/o musculares. En la experiencia post-comercialización, estos síntomas rara vez han sido graves y/o incapacitantes (ver sección 4.8). Los síntomas se inician entre un día y varios meses después de haber comenzado el tratamiento. La mayoría de los pacientes experimentó alivio de los síntomas después de interrumpir el tratamiento. Un subgrupo de estos enfermos sufrió una reanudación de los síntomas al reiniciar el tratamiento con el mismo medicamento u otro bisfosfonato.

En la experiencia post-comercialización, ha habido informes aislados de reacciones cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica asociadas con alendronato. Se deben considerar las causas de osteoporosis distintas de la deficiencia de estrógenos y el envejecimiento.

La coadministración con tetraciclinas o quinolonas usualmente no está recomendada, o debe hacerse con precaución (ver sección 4.5).

Los comprimidos de alendronato contienen 122,21 mg de lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Los comprimidos de calcio/colecalciferol contienen 4 mg de sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Alendronato 70 mg

Si se toma al mismo tiempo, es probable que los alimentos y bebidas (incluida el agua mineral), los suplementos de calcio, antiácidos y algunos medicamentos orales interfieran con la absorción del

alendronato. Por consiguiente, el paciente deberá esperar al menos 30 minutos después de la toma del alendronato, antes de tomar cualquier otro medicamento por vía oral (ver secciones 4.2 y 5.2).

No se prevén otras interacciones con medicamentos que puedan ser clínicamente significativas. Determinados pacientes en ensayos clínicos recibieron estrógenos (por vía intravaginal, transdérmica u oral) durante el tratamiento con alendronato. No se identificaron experiencias adversas atribuibles a su uso concomitante.

Dado que el uso de AINEs está asociado con irritación gastrointestinal, se deberá proceder con precaución durante el uso concomitante con alendronato.

Aunque no se han realizado estudios específicos de interacción, en los ensayos clínicos el alendronato se ha usado de forma concomitante con una amplia gama de medicamentos prescritos habitualmente, sin que se detectasen signos de interacciones clínicas adversas.

Calcio/colecalciferol

Los diuréticos tiazídicos reducen la excreción urinaria de calcio. Debido al aumento del riesgo de hipercalcemia, el calcio sérico deberá ser monitorizado regularmente durante el uso concomitante con diuréticos tiazídicos.

El uso concomitante de fenitoína o barbituratos puede reducir el efecto de la vitamina D₃ puesto que incrementa el metabolismo.

Los corticosteroides sistémicos reducen la absorción de calcio. Durante el uso concomitante, puede ser necesario aumentar la dosis de calcio/colecalciferol.

La hipercalcemia puede aumentar la toxicidad de los glucósidos cardiacos durante el tratamiento con calcio y vitamina D. Los pacientes se deberán monitorizar en relación con el electrocardiograma (ECG) y los niveles de calcio en suero.

La eficacia de la levotiroxina se puede reducir por el uso concomitante de calcio, debido a la disminución en la absorción de levotiroxina. El calcio y la levotiroxina deberían administrarse con una separación de al menos cuatro horas.

El calcio puede reducir la absorción gastrointestinal de alendronato. Se debe advertir a los pacientes de que nunca tomen los comprimidos recubiertos de calcio/colecalciferol el mismo día que los comprimidos de Alendronato 70 mg (ver secciones 4.2 y 4.4).

Las sales de calcio también puede reducir la absorción de hierro, zinc y ranelato de estroncio. Por consiguiente, las preparaciones de hierro, zinc o ranelato de estroncio se deben tomar al menos dos horas antes o después de la ingesta del comprimido de calcio/colecalciferol.

El tratamiento simultáneo con resinas de intercambio iónico tales como colestiramina o laxantes tales como aceite de parafina, puede reducir la absorción gastrointestinal de vitamina D.

El tratamiento con orlistat puede alterar potencialmente la absorción de vitaminas liposolubles (por ejemplo, la vitamina D₃).

El calcio puede interferir con la absorción de medicamentos con tetraciclina administrados simultáneamente. Por este motivo, los medicamentos de tetraciclina deben administrarse al menos dos horas antes o de cuatro a seis horas después de la ingesta oral de calcio.

La absorción de antibióticos derivados de la quinolona se puede ver deteriorada si se administran concomitantemente con calcio. Los antibióticos derivados de la quinolona se deben tomar dos horas antes o seis horas después de la ingesta de calcio.

El ácido oxálico (presente en las espinacas y el ruibarbo), y el ácido fítico (presente en los cereales enteros) pueden inhibir la absorción de calcio por la formación de compuestos insolubles con los iones calcio. El paciente no deberá tomar productos de calcio dentro de las dos horas siguientes a la ingestión de alimentos ricos en ácido oxálico y ácido fítico.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de Tridepos está previsto para la mujer postmenopáusica y no se debe utilizar durante el embarazo o la lactancia.

Embarazo

Tridepos no se debe usar durante el embarazo. No existen datos adecuados acerca del uso de Tridepos o el alendronato o el calcio y la vitamina D en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. La administración de alendronato durante el embarazo en ratas provocó distocia relacionada con hipocalcemia (ver sección 5.3).

Durante el embarazo la ingesta diaria no debe superar los 1.500 mg de calcio y 600 UI de vitamina D. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva con altas dosis de vitamina D (ver sección 5.3). En la mujer embarazada, se debe evitar las sobredosis de calcio y vitamina D, puesto que la hipercalcemia permanente se ha relacionado con efectos adversos sobre el feto en desarrollo.

Lactancia

El calcio y la vitamina D₃ pasan a la leche materna. Se desconoce si el alendronato/metabolitos se excreta con la leche materna. No se puede excluir riesgo en recién nacidos/lactantes. Tridepos no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Alendronato

Los bisfosfonatos se incorporan en la matriz ósea, de la que son liberados gradualmente durante un período de años. La cantidad de bisfosfonato incorporado en el hueso adulto, y por lo tanto, la cantidad disponible para liberar de nuevo en la circulación sistémica, está directamente relacionada con la dosis y la duración del uso de bisfosfonatos (ver sección 5.2). No existen datos sobre el riesgo fetal en humanos. Sin embargo, existe un riesgo teórico de daño fetal, predominantemente esquelético, si una mujer se queda embarazada después de completar un curso de tratamiento con bisfosfonatos. No se ha estudiado el impacto sobre el riesgo de variables tales como el tiempo entre la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos y la concepción, el bisfosfonato particular usado, y la vía de administración (intravenosa versus oral).

Calcio/vitamina D₃

No se espera que los niveles endógenos normales de calcio y vitamina D tengan efectos adversos sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han comunicado determinadas reacciones adversas con alendronato que pueden afectar a la capacidad de algunos pacientes para conducir u operar maquinaria. Las respuestas individuales a Tridepos pueden variar (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Comprimido de alendronato 70 mg

Se han notificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos y/o post-comercialización:

[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 ($< 1/10.000$ incluidos casos aislados)]

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 condiciones que predisponen a ella [§]
Trastornos del sistema nervioso:	<i>Frecuentes:</i> cefalea, mareos [†] <i>Poco frecuentes:</i> disgeusia [†]
Trastornos oculares:	<i>Poco frecuentes:</i> inflamación ocular (uveítis, escleritis, episcleritis)
Trastornos del oído y del laberinto:	<i>Frecuentes:</i> vértigo [†] <i>Muy raras:</i> Osteonecrosis del conducto auditivo externo (reacción adversa de los bisfosfonatos)
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes:</i> dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, diarrea, flatulencia, úlcera esofágica*, disfagia*, distensión abdominal, reflujo ácido <i>Poco frecuentes:</i> náuseas, vómitos, gastritis, esofagitis*, erosiones esofágicas*, melena [†] <i>Raras:</i> estenosis esofágica*, ulceración orofaríngea*, PUHs (perforación, úlceras y sangrado) gastrointestinales superiores [§]

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	<i>Frecuentes:</i> alopecia [†] , prurito [†] <i>Poco frecuentes:</i> exantema, eritema <i>Raras:</i> exantema con fotosensibilidad, reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica [‡]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	<i>Muy frecuentes:</i> dolor musculoesquelético (óseo, muscular, articular), en ocasiones grave ^{†§} <i>Frecuentes:</i> inflamación articular [†] <i>Raras:</i> osteonecrosis de la mandíbula ^{‡§} ; fracturas femorales subtrocantericas y diafisarias atípicas (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos) [⊥]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	<i>Frecuentes:</i> astenia [†] , edema periférico [†] <i>Poco frecuentes:</i> síntomas pasajeros propios de una respuesta de fase aguda (mialgia, malestar y, raramente, fiebre), normalmente al inicio del tratamiento [†] .
<p>§Ver sección 4.4 [†]La frecuencia en los ensayos clínicos fue similar en los grupos de medicamento y placebo. *Ver secciones 4.2 y 4.4 [‡]Esta reacción adversa se identificó durante la experiencia post-comercialización. La frecuencia como rara se estimó en base a los ensayos clínicos relevantes [⊥]Identificado en la experiencia post-comercialización.</p>	

Comprimidos de calcio/colecalciferol

Las reacciones adversas al medicamento se resumen a continuación.

Las frecuencias de reacciones adversas se definen como: Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico	<i>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):</i> Reacciones de hipersensibilidad tales como angioedema o edema laríngeo.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Poco frecuentes:</i> Hipercalcemia e hipercalciuria.
Trastornos gastrointestinales	<i>Raras:</i> Estreñimiento, flatulencia, náuseas, dolor abdominal y diarrea.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Raras:</i> Prurito, exantema y urticaria.

Poblaciones especiales

Los pacientes con alteraciones renales tienen riesgo potencial de hiperfosfatemia, nefrolitiasis y nefrocalcinosis.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de medicamentos de Uso Humano <https://www.notificaRAM.es>.

4.9 Sobredosis

Alendronato 70 mg

Como resultado de la sobredosis oral puede producirse hipocalcemia, hipofosfatemia y acontecimientos adversos gastrointestinales superiores tales como trastornos estomacales, pirosis, esofagitis, gastritis o úlcera.

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con alendronato. Debe darse leche o antiácidos para fijar el alendronato. Debido al riesgo de irritación esofágica, no se debe inducir el vómito y el paciente debe permanecer en posición completamente erguida.

Calcio/colecalciferol

La sobredosis puede dar lugar a hipervitaminosis e hipercalcemia. Los síntomas de hipercalcemia pueden incluir anorexia, sed, náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, debilidad muscular, fatiga, trastornos mentales, polidipsia, poliuria, dolor óseo, nefrocalcinosis, cálculos renales y, en casos graves, arritmias cardíacas. La hipercalcemia extrema puede desembocar en coma y muerte. Niveles persistentemente elevados de calcio pueden provocar lesiones renales irreversibles y calcificación de los tejidos blandos.

Tratamiento de la hipercalcemia: Debe interrumpirse el tratamiento con calcio y vitamina D. Asimismo, se deben interrumpir los tratamientos con diuréticos tiazídicos, litio, vitamina A, vitamina D y glucósidos cardíacos. Rehidratación y, en función de la gravedad, tratamiento aislado o combinado con diuréticos de asa, bisfosfonatos, calcitonina y corticosteroides. Se deben monitorizar los electrolitos en suero, la función renal y la diuresis. En casos graves, seguimiento del ECG y PVC (presión venosa central).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Ácido alendrónico, calcio y colecalciferol, preparados secuenciales
Código ATC: M05BB05

Alendronato 70 mg

Alendronato es un bisfosfonato que inhibe la resorción ósea osteoclástica sin efecto directo sobre la formación de hueso. El hueso que se forma durante el tratamiento con alendronato es de calidad normal.

Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica

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

En los estudios iniciales de eficacia, los incrementos de la densidad mineral ósea (DMO) media con 10 mg/día de alendronato con respecto al placebo, a los tres años, fueron de 8,8%, 5,9% y 7,8% para la columna, el cuello femoral y el trocánter, respectivamente. La DMO corporal total también aumentó significativamente. Hubo una reducción del 48% en la proporción de pacientes tratadas con alendronato que experimentaron una o más fracturas vertebrales en relación con las que recibieron placebo. En la

prolongación de dos años de estos estudios, la DMO de la columna y del trocánter siguió aumentando, manteniéndose los valores alcanzados en el cuello femoral y en todo el cuerpo.

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

- FIT 1: Un estudio de tres años en 2.027 pacientes con, al menos, una fractura vertebral (compresión) en condiciones basales. En este estudio alendronato diario redujo la incidencia de ≥ 1 nueva fractura vertebral en un 47% (alendronato 7,9% frente a placebo 15,0%). Además, se encontró una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de fracturas de cadera (1,1% frente a 2,2%, una reducción del 51%).
- FIT 2: Un estudio de cuatro años en 4.432 pacientes con masa ósea baja pero sin fracturas vertebrales basales. En este estudio, se observó una diferencia significativa en el análisis del subgrupo de mujeres 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%).

Los bisfosfonatos se ha demostrado que reducen el riesgo de fracturas cuando se administran en combinación con suplementos de calcio y vitamina D.

Análisis de laboratorio:

En estudios clínicos, se observaron descensos asintomáticos, leves y transitorios de los niveles de calcio y fosfato en suero en aproximadamente el 18 y 10%, respectivamente, de los pacientes tratados con alendronato con respecto a aproximadamente el 12 y 3% de los que recibieron placebo. Sin embargo, las incidencias de descensos del calcio en suero a $< 8,0$ mg/dl (2,0 mmol/l) y del fosfato en suero a $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

Población pediátrica:

Alendronato de sodio se ha estudiado en un reducido número de pacientes menores de 18 años, con osteogénesis imperfecta. Los resultados son insuficientes para avalar el uso de alendronato de sodio en pacientes pediátrico con osteogénesis imperfecta.

Calcio/colecalciferol

La vitamina D aumenta la absorción intestinal de calcio.

La administración de calcio y vitamina D₃ contrarresta el aumento de hormona paratiroide (HPT) causado por el déficit de calcio y que provoca un aumento de la resorción ósea.

Un estudio clínico de pacientes institucionalizados con deficiencia de vitamina D indicó que una ingesta diaria de 1.000 mg de calcio y 800 UI de colecalciferol durante seis meses normalizaba el valor del metabolito 25-hidroxilado de la vitamina D₃ y reducía el hiperparatiroidismo secundario y las fosfatasas alcalinas.

Un estudio doble-ciego, controlado con placebo, de 18 meses de duración, que incluyó 3.270 mujeres institucionalizadas, con una edad de 84 ± 6 años, que recibieron suplementos de vitamina D (800 UI/día) y fosfato cálcico (correspondiente a 1.200 mg/día de calcio elemento), mostró una reducción significativa de la secreción de HPT. Tras 18 meses, un análisis de “intención de tratar” mostró 80 fracturas de cadera en el grupo de calcio-vitamina D y 110 fracturas de cadera en el grupo de placebo ($p=0,004$).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Alendronato

Absorción

Con respecto a una dosis de referencia intravenosa (IV), la biodisponibilidad oral de alendronato en mujeres fue del 0,7% para dosis comprendidas entre 5 y 40 mg, administradas después del ayuno nocturno y dos horas antes de un desayuno estándar. La biodisponibilidad oral en el varón (0,6%) fue similar a la de la mujer. La biodisponibilidad disminuyó de manera similar hasta un valor estimado de 0,46% y 0,39% cuando el alendronato se administró una hora o media hora antes de un desayuno estándar. En estudios de osteoporosis, el alendronato fue eficaz cuando se administró al menos 30 minutos antes de la primera comida o bebida del día.

La biodisponibilidad fue insignificante cuando el alendronato se administró con el desayuno estándar o hasta 2 horas después de éste. La administración concomitante de alendronato con café o zumo de naranja redujo la biodisponibilidad en aproximadamente un 60%.

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

Distribución

Los estudios en ratas demuestran que el alendronato se distribuye temporalmente en los tejidos blandos después de la administración IV de 1 mg/kg, pero a continuación se redistribuye rápidamente hacia el tejido óseo o se excreta con la orina. El volumen medio de distribución en estado de equilibrio, a excepción del hueso, es de al menos 28 litros en humanos. Las concentraciones plasmáticas del medicamento tras la administración de dosis orales terapéuticas son demasiado bajas para poder ser detectadas analíticamente (<5 ng/ml). La fijación a proteínas en plasma humano es de aproximadamente 78%.

Biotransformación

No existe evidencia de que el alendronato sea metabolizado en animales o en humanos.

Eliminación

Después de administrar una única dosis IV de [¹⁴C] alendronato, aproximadamente el 50% de la radioactividad se excretó con la orina en un periodo de 72 horas y la recuperación de radioactividad en heces fue escasa o nula. Después de una única dosis IV de 10 mg, el aclaramiento renal de alendronato fue de 71 ml/min y el aclaramiento sistémico no superó los 200 ml/min. Las concentraciones plasmáticas disminuyeron en más del 95% dentro de las seis horas siguientes a la administración IV. Se estima que la semivida terminal en humanos es superior a 10 años, lo que refleja la liberación del alendronato desde el esqueleto. El alendronato no se excreta a través de los sistemas de transporte ácidos o básicos del riñón en ratas y, por lo tanto, no se prevé que interfiera con la excreción de otros medicamentos a través de estos sistemas en el hombre.

Características en los pacientes

Los estudios preclínicos demuestran que el medicamento que no se deposita en el hueso se excreta rápidamente en orina. No se ha encontrado evidencia de saturación de la captación ósea tras la administración crónica de dosis IV acumulativas de hasta 35 mg/kg en animales. Aunque no se dispone de información clínica, es probable que, al igual que en los animales, la eliminación de alendronato por vía renal se reduzca en pacientes con insuficiencia renal. Por consiguiente, cabría esperar una acumulación mayor de alendronato en el hueso de pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Calcio

Absorción: La cantidad de calcio absorbido a través del tracto gastrointestinal es aproximadamente el 30% de la dosis ingerida.

Distribución y metabolismo: El 99% del calcio presente en el organismo se concentra en las estructuras duras de huesos y dientes. El 1% restante se encuentra presente en los fluidos intra y extracelulares. Alrededor del 50% del contenido total de calcio en sangre se encuentra en la forma ionizada fisiológicamente activa, con aproximadamente un 10% formando complejos con citratos, fosfatos u otros aniones, y el 40% restante está unido a proteínas, principalmente albúmina. La biodisponibilidad del calcio se puede aumentar ligeramente por la ingesta concomitante de alimentos.

Eliminación: El calcio se elimina con las heces, la orina y el sudor. La excreción renal depende de la filtración glomerular y de la reabsorción tubular de calcio.

Colecalciferol

Absorción: La vitamina D se absorbe fácilmente en el intestino delgado.

Distribución y metabolismo: Colecalciferol y sus metabolitos circulan en sangre unidos a una globulina específica. El colecalciferol se convierte en el hígado por hidroxilación en la forma activa 25-hidroxicolecalciferol. A continuación, en los riñones se convierte adicionalmente en 1,25-dihidroxicolecalciferol. El 1,25-dihidroxicolecalciferol es el metabolito responsable de incrementar la absorción de calcio. La vitamina D que no se metaboliza se almacena en los tejidos adiposo y muscular.

Eliminación: La vitamina D se excreta con las heces y la orina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Alendronato

Los datos de los estudios no clínicos no ponen de manifiesto un riesgo especial para el ser humano, en base a los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los estudios en ratas han demostrado que el tratamiento con ácido alendrónico durante el embarazo se asoció con distocia en las madres durante el parto, lo que estaba relacionado con hipocalcemia. En los estudios, las ratas que recibieron dosis elevadas mostraron una mayor incidencia de osificación fetal incompleta. Se desconoce la importancia en humanos.

Calcio/colecalciferol

A dosis muy superiores al rango terapéutico humano de vitamina D, se ha observado teratogenia en estudios con animales. No se dispone de información adicional relevante para la evaluación de la seguridad además de la que se ha establecido en otras secciones de la Ficha Técnica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Comprimido de Alendronato

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa de sodio
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

Comprimido de carbonato cálcico/colecalciferol

Núcleo:

Maltodextrina
Croscarmelosa de sodio
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio
todo-*rac*-alfa-tocoferol
Sacarosa
Triglicéridos de cadena media
Octenil succinato sódico de almidón de maíz (E 1450)
Dióxido de silicio
Ascorbato de sodio

Recubrimiento:

Hipromelosa
Macrogol
Parafina.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos de alendronato 70 mg se acondicionan en envases blíster de PVC/Aluminio, conteniendo 1 comprimido.

Los comprimidos de cálcico/colecalciferol 500 mg/800 UI se acondicionan en envases blíster de Aluminio/Aluminio o blister opaco de PVC/Aluminio con 6 comprimidos.

Los dos envases blíster se presentan en un estuche de cartera de papel para una semana de tratamiento, que contiene 1 comprimido de alendronato y 6 comprimidos de calcio/vitamina D₃. Las instrucciones de administración están impresas al lado de los respectivos comprimidos junto a las marcas del día (Día 1, Día 2, ... Día 7) para la administración secuencial.

Los tamaños de envase son: 4 estuches de cartera (4 comprimidos de alendronato y 24 comprimidos de calcio/colecalciferol) en una caja y 12 estuches de cartera (12 comprimidos de alendronato y 72 comprimidos de calcio/colecalciferol) en una caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MEDA Pharma S.A.U.

Av. de Castilla 2, Edif. Berlín 2ª planta
28830 San Fernando de Henares (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Enero 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2016