

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido alendrónico semanal cinfamed 70 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene el equivalente de 70 mg de ácido alendrónico como 91,37 mg de alendronato sódico trihidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos de color blanco, ovalados y planos, marcados en una cara con “70”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ácido alendrónico está indicado en adultos para el tratamiento de osteoporosis postmenopáusica. Ácido alendrónico reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

Se debe instruir a las pacientes para que, si se olvidan una dosis de ácido alendrónico tomen un solo comprimido en la mañana siguiente de recordarlo. No deben tomar dos comprimidos en el mismo día, sino que han de seguir tomando un comprimido una vez a la semana, en el mismo día originalmente fijado.

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

Personas de edad avanzada

En estudios clínicos, no hubo diferencia relacionada con la edad en los perfiles de eficacia o seguridad del ácido alendrónico. Por tanto, no es necesario ningún ajuste para las pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oral.

Para permitir la adecuada absorción de alendronato:

Ácido alendrónico se debe tomar como mínimo 30 minutos antes de la primera comida, bebida o medicamento del día, con agua del grifo únicamente. Otras bebidas (incluyendo agua mineral), comidas y algunos medicamentos pueden reducir la absorción de alendronato (ver sección 4.5).

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

- Ácido alendrónico sólo se debe tomar en el momento de levantarse por las mañanas con un vaso lleno de agua (no menos de 200 ml).
- Las pacientes sólo deben tragar ácido alendrónico semanal entero. Las pacientes no deben machacar ni masticar el comprimido, ni permitir que se disuelva en su boca, debido a un peligro potencial de ulceración orofaríngea.
- Después de tomar el comprimido, la paciente no deberá acostarse hasta que hayan transcurrido al menos 30 minutos y hasta después de la primera comida del día.
- No debe tomar Ácido alendrónico semanal al acostarse ni antes de levantarse por la mañana.

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

Ácido alendrónico no se ha investigado en el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones adversas del tracto gastrointestinal superior

Alendronato puede producir irritación local de la mucosa de la parte superior del aparato digestivo. Debido al potencial de empeoramiento de enfermedades subyacentes, debe administrarse con precaución a las pacientes con trastornos activos de la parte superior del aparato digestivo, tales como disfagia, enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis, úlceras o con una historia reciente (durante el año anterior) de enfermedad gastrointestinal grave, como úlcera péptica, o hemorragia gastrointestinal activa, o cirugía del tracto gastrointestinal superior distinta de la piloroplastia (ver sección 4.3). En pacientes con esófago de Barrett diagnosticado, el médico debe tener en cuenta los beneficios y riesgos potenciales de alendronato para cada paciente de forma individual.

En pacientes tratadas con alendronato se han descrito efectos esofágicos (en ocasiones graves y que requirieron hospitalización), como esofagitis, úlceras y erosiones esofágicas, raramente seguidas de estenosis esofágica. Por tanto, los médicos deben vigilar la posible aparición de signos o síntomas que sugieran una posible reacción esofágica y debe instruirse a las pacientes para que interrumpan la toma de ácido alendrónico y acudan de inmediato al médico si desarrollan síntomas de irritación esofágica, como disfagia, dolor al tragar o dolor retrosternal, aparición o empeoramiento de la pirosis (ver sección 4.8).

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

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

Osteonecrosis mandibular

Se ha notificado osteonecrosis mandibular, generalmente asociada a extracción dental y/o infección local (incluyendo osteomielitis), en pacientes con cáncer que estaban recibiendo regímenes de tratamiento que incluyen principalmente bisfosfonatos administrados por vía intravenosa. Muchas de estas pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticosteroides. También se ha presentado osteonecrosis mandibular en pacientes con osteoporosis en tratamiento con 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 ácido zoledrónico), vía de administración (ver arriba) y dosis acumulada.
- cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, inhibidores de la angiogénesis, fumar
- antecedentes de enfermedad dental, higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal, procesos dentales invasivos y dentaduras postizas deficientemente ajustadas.

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

Durante el tratamiento, las 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 agravar la situación. Para las pacientes que requieran intervenciones quirúrgicas dentales, no existen datos disponibles que sugieran si la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis mandibular. La opinión clínica del médico debe guiar el plan de tratamiento de cada paciente en base a la evaluación individual del beneficio/riesgo.

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

Osteonecrosis del conducto auditivo externo

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

Dolor musculoesquelético

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

Fracturas atípicas del fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunas pacientes tienen dolor en el muslo o en la ingle, a menudo asociado con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas

a meses antes de que se presente la fractura femoral completa. Las fracturas son generalmente bilaterales; por lo tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en las pacientes tratadas con bisfosfonatos que hayan 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 una fractura de fémur incompleta.

Insuficiencia renal

No se recomienda el ácido alendrónico en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina inferior a 35 ml/min (ver sección 4.2).

Metabolismo óseo y mineral

Se deben considerar otras causas de osteoporosis además de la deficiencia de estrógenos y al envejecimiento.

Antes de iniciar el tratamiento con ácido alendrónico, debe corregirse la hipocalcemia (ver sección 4.3). Asimismo, deben tratarse eficazmente otras alteraciones del metabolismo mineral (como la deficiencia en vitamina D e hipoparatiroidismo) antes de empezar el tratamiento con este medicamento. En pacientes con estas alteraciones debe vigilarse el calcio sérico y los síntomas de hipocalcemia durante el tratamiento.

Debido a los efectos positivos del ácido alendrónico para aumentar el mineral óseo, pueden producirse descensos del calcio y fosfato en suero, en particular en pacientes que están tomando glucocorticoides en las que la absorción de calcio puede estar reducida. Estos normalmente son pequeños y asintomáticos. Sin embargo, se han notificado casos raros de hipocalcemia sintomática, que ocasionalmente han sido graves, apareciendo a menudo en pacientes con factores predisponentes (p. ej., hipoparatiroidismo, deficiencia de vitamina D y malabsorción de calcio).

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

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene 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

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

No es de esperar ninguna otra interacción con medicamentos de importancia clínica. En ensayos clínicos, varias pacientes recibieron estrógenos (intravaginales, transdérmicos u orales) durante la administración de ácido alendrónico. No se identificaron efectos adversos atribuibles a su uso concomitante.

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción. Alendronato administrado durante el embarazo en ratas causó distocia relacionada con hipocalcemia (ver sección 5.3). No se debe utilizar ácido alendrónico durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si alendronato/metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Dada la indicación, el ácido alendrónico no debe utilizarse en mujeres durante la lactancia.

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En un estudio de un año de duración en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, los perfiles de seguridad globales del ácido alendrónico semanal 70 mg (n = 519) y 10 mg/día de ácido alendrónico (n = 370) fueron similares.

En dos estudios de tres años de diseño prácticamente idéntico, en mujeres postmenopáusicas (10 mg de ácido alendrónico: n = 196, placebo: n = 397) los perfiles de seguridad globales de 10 mg/día de ácido alendrónico y placebo fueron similares.

Las reacciones adversas notificadas por los investigadores como posible, probable o definitivamente relacionadas con el medicamento se presentan a continuación si se produjeron en $\geq 1\%$ en cualquiera de los grupos de tratamiento en el estudio de un año, o en $\geq 1\%$ de las pacientes tratadas con 10 mg/día de ácido alendrónico y con una mayor incidencia que en las pacientes a las que se administró placebo en los estudios de tres años:

	Estudio de un año		Estudios de tres años	
	Ácido alendrónico 70 mg (n = 519) %	Alendronato 10 mg/día (n = 370) %	Alendronato 10 mg/día (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
<i>Gastrointestinales</i>				
dolor abdominal	3,7	3,0	6,6	4,8
dispepsia	2,7	2,2	3,6	3,5
regurgitación ácida	1,9	2,4	2,0	4,3
náuseas	1,9	2,4	3,6	4,0
distensión abdominal	1,0	1,4	1,0	0,8
estreñimiento	0,8	1,6	3,1	1,8

diarrea	0,6	0,5	3,1	1,8
disfagia	0,4	0,5	1,0	0,0
flatulencia	0,4	1,6	2,6	0,5
gastritis	0,2	1,1	0,5	1,3
úlceras gástricas	0,0	1,1	0,0	0,0
úlceras esofágicas	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Musculoesqueléticas</i>				
dolor musculoesquelético (óseo, muscular o articular)	2,9	3,2	4,1	2,5
calambres musculares	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Neurológicas</i>				
cefalea	0,4	0,3	2,6	1,5

Tablas de reacciones adversas

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

Las definiciones son: *Muy frecuentes* ($\geq 1/10$), *Frecuentes* ($\geq 1/100$, $a < 1/10$), *Poco frecuentes* ($\geq 1/1.000$, $a < 1/100$), *Raras* ($\geq 1/10.000$, $a < 1/1.000$), *Muy raras* ($< 1/10.000$), *Frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmunológico:

Raras: reacciones de hipersensibilidad, como urticaria y angioedema

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Raras: hipocalcemia sintomática, normalmente en asociación con factores predisponentes (ver sección 4.4).

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: cefalea, mareo[†].
Poco frecuentes: disgeusia[†].

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: inflamación ocular (uveítis, escleritis, episcleritis).

Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuentes: vértigo[†].
Muy raras: osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos).

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, diarrea, flatulencia, úlcera esofágica*, disfagia*, distensión abdominal, regurgitación ácida.

Poco frecuentes: náuseas, vómito, gastritis, esofagitis*, erosiones esofágicas*, melenas[†].

Raras: constricción esofágica*, ulceración orofaríngea*, PUSs (perforación, úlceras, sangrado), gastrointestinales superiores (ver sección 4.4).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: alopecia[†], prurito[†]
Poco frecuentes: erupción, eritema.

Raras: erupción con fotosensibilidad, reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica ‡.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy frecuentes: dolor musculoesquelético (óseo, muscular o articular) en ocasiones grave† (ver sección 4.4).

Frecuentes: hinchazón articular†.

Raras: osteonecrosis mandibular‡ (ver sección 4.4); fracturas atípicas subtrocantericas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: astenia†, edema periférico†.

Poco frecuentes: síntomas transitorios propios de una respuesta de fase aguda (mialgia, malestar y, raramente, fiebre), típicamente asociados con el inicio del tratamiento†.

§Ver sección 4.4

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

*Ver secciones 4.2 y 4.4.

‡Esta reacción adversa se identificó durante la vigilancia después de la comercialización. La frecuencia de rara se estimó en base a los ensayos clínicos relevantes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Síntomas

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

Tratamiento

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bisfosfonato, para el tratamiento de enfermedades óseas.

Código ATC: M05B A04.

Mecanismo de acción

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

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas

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.

La equivalencia terapéutica de alendronato 70 mg (n=519) y alendronato 10 mg al día (n=370) se demostró en un estudio multicéntrico de un año de duración en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Los aumentos medios, con respecto a los valores basales, en la DMO de la columna lumbar al año fueron del 5,1 % (IC del 95 %: 4,8, 5,4 %) en el grupo de 70 mg una vez a la semana y del 5,4 % (IC del 95 %: 5,0, 5,8 %) en el grupo de 10 mg diarios. Los aumentos medios de DMO fueron 2,3% y 2,9% en el cuello femoral, y 2,9% y 3,1% en toda la cadera en los grupos de 70 mg semanal y 10 mg diarios, respectivamente. Los dos grupos de tratamiento también fueron similares con respecto a los aumentos de la DMO en otras zonas esqueléticas.

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

En los estudios iniciales de eficacia, los aumentos en la densidad mineral ósea (DMO) media con 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 prolongación de dos años de estos estudios, la DMO en la columna y el trocánter continuó aumentando y se mantuvo en el cuello femoral y en todo el cuerpo.

Los estudios FIT fueron dos ensayos controlados con placebo en los que se utilizó 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%).

Hallazgos de laboratorio

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

Población pediátrica

El alendronato sódico se ha estudiado en un número pequeño de pacientes menores de 18 años de edad con osteogénesis imperfecta. Los resultados son insuficientes para apoyar el uso de alendronato sódico en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

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

En sujetos sanos, prednisona oral (20 mg tres veces al día durante cinco días) no produjo un cambio clínicamente significativo en la biodisponibilidad oral de 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. El volumen de distribución medio en el estado de equilibrio, a excepción del hueso, es como mínimo de 28 litros en el hombre. Las concentraciones plasmáticas del fármaco tras la administración de una dosis terapéutica por vía oral son demasiado bajas para poder detectarlas mediante análisis (< 5 ng/ml). La fijación a proteínas en el plasma humano es aproximadamente de un 78 %.

Biotransformación

No hay datos evidentes de que alendronato se metabolice en los animales o en el hombre.

Eliminación

Después de administrar una dosis única de [¹⁴C] alendronato por vía intravenosa, se excretó aproximadamente el 50 % de la 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 los 200 ml/min. Las concentraciones plasmáticas disminuyeron más de un 95 % durante las primeras 6 horas tras la administración intravenosa. Se estima que la semivida terminal en el hombre supera los 10 años, lo que refleja la liberación de alendronato desde el esqueleto. Alendronato no se excreta mediante los sistemas de transporte ácidos o básicos del riñón en las ratas y, por tanto, no se piensa que interfiera la excreción de otros medicamentos por la eliminación mediante estos sistemas en el hombre.

Insuficiencia renal

Los estudios preclínicos muestran que el fármaco que no se deposita en el hueso se excreta rápidamente en orina. No se hallaron datos de saturación de la captación ósea tras el tratamiento crónico con dosis intravenosas acumulativas de hasta 35 mg/kg en animales. Aunque no se dispone de información clínica, es probable que, como en los animales, la eliminación de alendronato por vía renal esté reducida en las pacientes con insuficiencia renal. Así, cabe esperar una acumulación mayor en el hueso de las pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios 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 mostrado que el tratamiento con ácido alendrónico durante el embarazo se asoció con distocia, 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. Se desconoce la relevancia en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina,
Crospovidona
Estearato magnésico.

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster Aluminio/Aluminio- en envases conteniendo 4 comprimidos

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Cinfa, S.A.
Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta
31620 Huarte (Navarra) – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70.911

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

Mayo 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2019