FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido alendrónico/Colecalciferol Semanal STADA 70 mg/2.800 UI comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 70 mg de ácido alendrónico (como sal sódica trihidratada) y 70 microgramos (2.800 UI) de colecalciferol (vitamina D_3).

Excipiente con efecto conocido:
Cada comprimidos contiene 90 mg de lactosa anhidra y 13,7 mg de sacarosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos de color blanco a blanquecino, oblongos, biconvexos, marcados con "2800" en una cara, de 12.3±0.2 mm de largo y 6.5±0.2 mm de ancho.

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.
Ácido alendrónico/colecalciferol reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es un comprimido 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 inicialmente.

Debido a la naturaleza del proceso de la enfermedad en la osteoporosis, ácido alendrónico/colecalciferol está indicado para un tratamiento 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 ingesta 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

la equivalencia de la ingesta semanal de 2.800 UI de vitamina D_3 en este medicamento 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, ácido alendrónico/colecalciferol 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 de 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 utilizar 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 la adecuada absorción de alendronato:
Ácido alendrónico/colecalciferol se debe tomar 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 este medicamento 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 áÁcido 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.
- Anómalias esofágicas y otros factores que retrasen 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Alendronato

Reacciones adversas de la parte superior del aparato digestivo

Alendronato puede producir irritación local de la mucosa de la parte superior del aparato digestivo. Debido al potencial de empeoramiento de las 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 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 reacciones esofágicas (algunas veces graves y que requirieron hospitalización), como esofagitis y úlceras 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 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 mandibular

Se ha notificado osteonecrosis mandibular, normalmente asociada a extracción dental y/o a infección local (incluyendo osteomielitis), en pacientes con cáncer que estaban recibiendo regímenes de tratamiento que incluían principalmente bisfosfonatos administrados por vía intravenosa. Muchas de estas pacientes también 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 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 que mantengan una buena higiene oral, a que reciban revisiones dentales rutinarias y a que notifiquen 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 post-comercialización, estos síntomas raramente fueron graves y/o incapacitantes (ver sección 4.8). El tiempo hasta la aparición de los síntomas variaba 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 de fémur
Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunas pacientes tienen dolor en el muslo o en la ingle, a menudo asociado con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas a meses antes de que se presente la fractura femoral completa. Las fracturas son generalmente bilaterales; por lo tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en las pacientes tratadas con bisfosfonatos que han tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas. 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 debe 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 de 35 ml/min (ver sección 4.2).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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, déficit de vitamina D y malabsorción de calcio) (ver sección 4.8).

Colecalciferol
La vitamina D_3 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 D_3 adecuadamente.

Excipientes
Este medicamento contiene lactosa y sacarosa. Las pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia), 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
Es probable que, si se toman al mismo tiempo alimentos y bebidas (incluyendo el agua mineral), suplementos de calcio, antiácidos y algunos medicamentos orales, exista una interferencia en la absorción de alendronato. Por tanto, las pacientes deben esperar como mínimo 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 antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se asocia con irritación gastrointestinal, se recomienda precaución durante el uso concomitante con alendronato.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Ácido alendrónico/colecalciferol sólo está indicado para el uso en mujeres postmenopáusicas y, por tanto, no debe usarse durante el embarazo o en mujeres que estén en periodo de lactancia.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de alendronato en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Alendronato administrado durante el embarazo en ratas causó distocia relacionada con hipocalcemia (ver sección 5.3). Estudios con dosis altas de vitamina D realizados en animales han mostrado hipercalcemia y toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se debe utilizar ácido alendrónico/colecalciferol durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si alendronato/metabolitos se excretan en la leche materna. Colecalciferol y algunos de sus metabolitos activos llegan a la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Alendronato no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

Los bisfosfonatos se incorporan a la matriz ósea, de donde se liberan gradualmente durante un periodo de años. La cantidad de bisfosfonato incorporado al hueso adulto y, por tanto, la cantidad disponible para liberarse de nuevo a la circulación sistémica, está directamente relacionada con la dosis y la duración del tratamiento (ver sección 5.2). No hay datos de riesgo fetal en humanos. Sin embargo, hay un riesgo teórico de daño fetal, principalmente esquelético, si una mujer se queda embarazada después de completar un ciclo de tratamiento con bisfosfonato. No se ha estudiado el impacto sobre el riesgo de variables como el tiempo desde 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 de ácido alendrónico/colecalciferol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser moderada en pacientes que experimenten ciertas reacciones adversas (p. ej.: visión borrosa, mareo y dolor óseo, muscular o articular graves (ver sección 4.8)).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente son las reacciones adversas de la parte alta 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 (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria y angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras	hipocalcemia sintomática, a menudo asociada con enfermedades predisponentes.[§]
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	cefalea, mareo[†]
	Poco frecuentes	disgeusia[†]
Trastornos oculare:	Poco frecuentes	inflamación ocular (uveítis, escleritis o 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, vómitos, gastritis, esofagitis*, erosiones esofágicas*, melenas[†]
	Raras	constricción esofágica*, ulceración orofaríngea*, PUSs (perforación, úlceras, sangrado) gastrointestinales superiores[§]
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 necrolisis epidérmica tóxica[‡]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	dolor musculoesquelético (óseo, muscular o articular) en ocasiones grave[†§]
	Frecuentes	hinchazón articular[†]
	Raras	osteonecrosis mandibular[‡§]; fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos)
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 general 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.9 Sobredosis

Alendronato

Síntomas

Como consecuencia de la sobredosis oral puede aparecer hipocalcemia, hipofosfatemia y reacciones adversas en el tracto gastrointestinal superior como dolor de estómago, pirosis, esofagitis, gastritis o úlcera.

Tratamiento

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con alendronato. En caso de sobredosis con este medicamento, debe administrarse leche o antiácidos para fijar el alendronato.
Dado el riesgo de irritación esofágica, no debe inducirse el vómito y la paciente debe mantenerse en posición erguida.

Colecalciferol

No se ha demostrado la toxicidad de la vitamina D durante el tratamiento crónico en adultos generalmente sanos a una dosis inferior a 10.000 UI/día. En un ensayo clínico en adultos sanos, la administración de una dosis diaria de 4.000 UI 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, Bisfosfonatos, combinaciones, código ATC: M05BB03

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

Mecanismo de acción

Alendronato

Alendronato de sodio es un bisfosfonato que inhibe la resorción ósea osteoclástica sin efecto directo sobre la formación de hueso. Los estudios pre-clínicos han demostrado la 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 el tratamiento con alendronato es de calidad normal.

Colecalciferol (vitamina D_3)

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

Se requiere vitamina D_3 para la formación normal de hueso. La insuficiencia de vitamina D se desarrolla cuando tanto la exposición a la luz del sol como la ingesta en la dieta son inadecuadas. La insuficiencia se

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Ensayos clínicos de ácido alendrónico/colecalciferol.

El efecto 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]; intervalo, 22,5 – 225 nmol/l [9-90 ng/ml]). Las pacientes recibieron la dosis más baja de ácido alendrónico/colecalciferol (70 mg/2.800 UI) (n=350) o 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 solo (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 a 13% respectivamente). En este ensayo, los niveles medios de 25-hidroxivitamina D en pacientes con insuficiencia basal de vitamina D (25-hidroxivitamina D, 22,5 a 37,5 nmol/l [de 9 a < 15 ng/ml]) aumentó 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 UI) (n=75) y disminuyó de 30 nmol/l (12,0 ng/ml) a nivel basal a 26 nmol/l (10,4 ng/ml) en la semana 15 en el grupo de alendronato solo (n=70). 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.

Ensayos clínicos de alendronato

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

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

En los ensayos iniciales de eficacia, los aumentos medios en la DMO con alendronato 10 mg/día, con respecto a placebo, a los tres años fueron del 8,8 %, 5,9 % y 7,8 % en la columna, cuello femoral y

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

trocánter, respectivamente. La DMO corporal total también aumentó significativamente. Se produjo una reducción del 48 % (alendronato 3,2 % frente a placebo 6,2 %) en la proporción de pacientes tratadas con alendronato que presentaron una o más fracturas vertebrales con respecto a las tratadas con placebo. En la extensión de dos años de estos ensayos, la DMO en la columna y el trocánter continuó aumentando, y se mantuvo en el cuello femoral y en el total del cuerpo.

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

- FIT 1: Un ensayo de tres años en 2.027 pacientes con, al menos, una fractura vertebral (compresión) en condiciones basales. En este ensayo alendronato diario redujo la incidencia de ≥ 1 nueva fractura vertebral en un 47 % (alendronato 7,9 % frente a placebo 15,0 %). Además, se encontró una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de fracturas de cadera (1,1 % frente a 2,2 %, una reducción del 51 %).
- FIT 2: Un ensayo de cuatro años en 4.432 pacientes con masa ósea baja pero sin fracturas vertebrales en condiciones basales. En este ensayo, se observó una diferencia significativa en el análisis del subgrupo de mujeres osteoporóticas (el 37 % de la población total se corresponde con la definición anterior de osteoporosis) en la incidencia de fracturas de cadera (alendronato 1,0 % frente a placebo 2,2 %, una reducción del 56 %) y en la incidencia de ≥ 1 fractura vertebral (2,9 % frente a 5,8 %, una reducción del 50 %).

Análisis de laboratorio

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

Población pediátrica

Alendronato de sodio 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 de sodio 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 %.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 [^{14}C] 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 de eliminación terminal en humanos supera los 10 años, lo que refleja la liberación de alendronato desde el esqueleto. Alendronato no se excreta mediante los sistemas renales de transporte de ácidos o de bases en las ratas y, por tanto, no se espera que en humanos interfiera con la excreción de otros medicamentos mediante estos sistemas.

<u>Colecalciferol</u>

Absorción
En sujetos adultos sanos (varones y mujeres), tras la administración de ácido alendrónico/colecalciferol después de un ayuno nocturno y dos horas antes de una comida, el área media bajo la curva suero-concentración-tiempo (AUC_{0-120h}) para la vitamina D_3 (sin ajustar para los niveles de vitamina D_3 endógena) fue de 296,4 ng h/ml. La media de la concentración sérica máxima (C_{max}) de vitamina D_3 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 D_3 en ácido alendrónico/colecalciferol es similar a la de 2.800 UI de vitamina D_3 administrada sola.

Distribución
Después de la absorción, la vitamina D_3 entra en la sangre como parte de los quilomicrones. La vitamina D_3 se distribuye rápidamente en su mayor parte al hígado, donde se metaboliza a la 25-hidroxivitamina D_3, la forma principal de almacenamiento. Menores cantidades se distribuyen a los tejidos adiposo y muscular y, en estos lugares, se almacena como vitamina D_3 para su posterior liberación a la circulación. La vitamina D_3 circulante se une a la proteína de unión de la vitamina D.

Biotransformación
La vitamina D_3 se metaboliza rápidamente por hidroxilación en el hígado a la 25-hidroxivitamina D_3 y posteriormente, en el riñón se metaboliza a la 1,25-dihidroxivitamina D_3, que representa la forma

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

biológicamente activa. La hidroxilación continúa antes de la eliminación. Un pequeño porcentaje de vitamina D_3 sufre glucuronidación antes de la eliminación.

Eliminación
Cuando se administró vitamina D_3 radioactiva a sujetos sanos, la excreción urinaria media de radioactividad después de 48 horas fue del 2,4 % y la excreción fecal media de radioactividad después de 4 días fue del 4,9 %. En ambos casos, la radioactividad excretada estaba asociada casi exclusivamente a los metabolitos de los medicamentos originales. La media de la semivida de eliminación plasmática de la vitamina D_3 después de una dosis oral de ácido alendrónico y colecalciferol (70 mg/2.800 UI) es de 24 horas aproximadamente.

Insuficiencia renal
Los estudios preclínicos muestran que 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 mostrado 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 para la reproducción en estudios en animales.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa anhidra
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio
Aceite de girasol, refinado
Butilhidroxitolueno (BHT) E-321)
Gelatina
Sacarosa
Almidón de maíz
Silicato de aluminio y magnesio

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el blister original para protegerlo de la humedad y de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters de Aluminio/Aluminio (PA/Al/PVC-Al), en cajas conteniendo 4 ó 12 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern
(Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2017

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios