

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Soludronate Semanal 70 mg solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis única de 100 ml contiene 70 mg de ácido alendrónico (como 91,35 mg de alendronato sódico trihidrato)

Excipientes: Cada dosis (100 ml) contiene 80 mg de parahidroxibenzoato de metilo (E218), 20 mg de parahidroxibenzoato de propilo (E216) y 6 mg de amarillo anaranjado (E110).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Solución opalescente de color naranja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.

El ácido alendrónico reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Para administración oral.

La posología recomendada es una dosis unitaria de 70 mg (100 ml) una vez a la semana.

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

Método de administración

Para permitir una absorción adecuada del ácido alendrónico

Soludronate Semanal se debe tomar al menos 30 minutos antes de la primera comida, bebida o medicamento del día sólo con agua corriente. Es probable que otras bebidas (como el agua mineral), alimentos y algunos medicamentos disminuyan la absorción del ácido alendrónico (ver sección 4.5).

Para facilitar la liberación en el estómago y, en consecuencia, disminuir la posibilidad de irritación local y esofágica/acontecimientos adversos (ver sección 4.4)

- Las pacientes no deben tumbarse hasta después de su primera comida del día, que debe realizarse al menos 30 minutos después de tomar la solución
- Las pacientes no deben tumbarse durante al menos 30 minutos después de tomar Soludronate Semanal
- Soludronate Semanal sólo debe ingerirse al levantarse por la mañana como una dosis única de 100 ml (todo el contenido del frasco) seguida de al menos 30 ml de agua corriente. Se puede tomar más agua (corriente).
- Soludronate Semanal no debe tomarse a la hora de acostarse o antes de levantarse por la mañana.

Las pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D si el aporte con la dieta es insuficiente (ver sección 4.4).

Uso en mujeres de edad avanzada: En estudios clínicos no hubo diferencias relacionadas con la edad en los perfiles de eficacia o seguridad del ácido alendrónico. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis en las mujeres de edad avanzada.

Uso en la insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en las pacientes con una filtración glomerular (FG) superior a 35 ml/min. No se recomienda administrar ácido alendrónico a las pacientes con insuficiencia renal y una FG inferior a 35 ml/min por la falta de experiencia.

Uso en niños y adolescentes: No se recomienda el uso de ácido alendrónico en niños menores de 18 años debido a que no existen datos suficientes en cuanto a su seguridad y eficacia en enfermedades asociadas con osteoporosis pediátrica (ver también sección 5.1).

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

4.3. Contraindicaciones

- Anomalías del esófago y otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico, como estenosis o acalasia
- Incapacidad para permanecer de pie o sentada erguida durante al menos 30 minutos.
- Hipersensibilidad al ácido alendrónico o a cualquiera de los excipientes
- Hipocalcemia
- Pacientes con dificultad para tragar líquidos
- Pacientes con riesgo de aspiración
- Ver también 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones adversas del tracto gastrointestinal superior

Soludronate Semanal puede producir una irritación local de la mucosa gastrointestinal alta. Como existe la posibilidad de empeoramiento de la enfermedad subyacente, hay que administrar con precaución Soludronate Semanal a pacientes con problemas gastrointestinales altos activos, como disfagia, enfermedad esofágica, gastritis, duodenitis, úlceras o antecedente reciente (en el año anterior) de enfermedad gastrointestinal importante, como úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal activa o cirugía de la porción superior del tubo digestivo distinta de la piloroplastia (ver sección 4.3). En las pacientes con esófago de Barrett confirmado, los médicos deben considerar de manera individual los beneficios y posibles riesgos de alendronato.

Se han comunicado reacciones esofágicas (a veces graves y con necesidad de hospitalización), como esofagitis, úlceras esofágicas y erosiones esofágicas, rara vez seguidas de estenosis esofágica, en pacientes tratadas con ácido alendrónico. Por tanto, los médicos deben vigilar la aparición de signos o síntomas que indiquen una posible reacción esofágica, y debe decirse a las pacientes que suspendan el ácido alendrónico y acudan al médico si presentan síntomas de irritación esofágica, como disfagia, dolor al tragar o dolor retroesternal y aparición o empeoramiento de la pirosis.

El riesgo de acontecimientos adversos esofágicos graves parece ser mayor en las pacientes que no toman el ácido alendrónico correctamente o que lo continúan tomando después de presentar síntomas indicativos de irritación esofágica. Es muy importante que la paciente reciba y comprenda las instrucciones posológicas completas (ver 4.2 "Posología y forma de administración"). Se debe informar a las pacientes de que el incumplimiento de estas instrucciones puede aumentar su riesgo de problemas esofágicos.

Aunque no se ha observado un aumento del riesgo en ensayos clínicos extensos, ha habido casos raros (poscomercialización) de úlceras gástricas y duodenales, algunas graves y con complicaciones.

Osteonecrosis de la mandíbula

Se ha descrito osteonecrosis de la mandíbula, generalmente asociada a extracción dental o infección local (como la osteomielitis), en pacientes con cáncer que recibían pautas de tratamiento que incluían primordialmente bisfosfonatos administrados por vía intravenosa. Muchas de estas pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticosteroides. También se ha notificado osteonecrosis de la mandíbula en pacientes con osteoporosis tratadas con bisfosfonatos orales.

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

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

Debe considerarse la realización de una exploración dental con tratamiento odontológico preventivo adecuado antes del tratamiento con bisfosfonatos en las pacientes con una situación dental deficiente.

Mientras estén en tratamiento, estas pacientes deben evitar, si es posible, los procedimientos dentales invasivos. En las pacientes que experimenten osteonecrosis de la mandíbula mientras reciben bisfosfonatos, la cirugía dental puede agravar el proceso. En lo que respecta a las pacientes que requieren procedimientos dentales, no se dispone de datos que indiquen si la suspensión del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula. El juicio clínico del médico responsable del tratamiento debe orientar el plan terapéutico de cada paciente basándose en una 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 infecciones de oído crónicas.

Dolor musculoesquelético

Se ha observado dolor óseo, articular o muscular en pacientes tratadas con bisfosfonatos. En la experiencia poscomercialización, estos síntomas rara vez han sido intensos o incapacitantes (ver sección 4.8). El intervalo hasta el inicio de los síntomas varió entre un día y varios meses después de empezar el tratamiento. En la mayoría de los casos, los síntomas disminuyeron después de suspender la medicación. En un subgrupo los síntomas reaparecieron al volver a administrar el mismo medicamento u 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 algunos 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 los pacientes tratados 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 aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

Durante el tratamiento con bisfosfonatos debe advertirse a los 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.

Reacciones en la piel

Durante la experiencia poscomercialización, se han notificado casos raros de reacciones cutáneas graves incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Olvido de una dosis

Hay que indicar a las pacientes que si omiten la dosis de *ácido alendrónico 70 mg solución oral*, deben tomar una sola dosis unitaria (100 ml) a la mañana siguiente de recordarlo. No deben tomar otras dosis el mismo día, pero deben volver a tomar una dosis unitaria una vez a la semana, el mismo día originalmente programado.

Insuficiencia renal

No se recomienda administrar ácido alendrónico a las pacientes con insuficiencia renal y FG inferior a 35 ml/min (ver sección 4.2).

Metabolismo óseo y mineral

Hay que considerar las causas de osteoporosis distintas de la carencia de estrógenos y el envejecimiento.

Es necesario corregir la hipocalcemia antes de iniciar el tratamiento con ácido alendrónico (ver sección 4.3). También se deben tratar con eficacia otros trastornos que afecten al metabolismo mineral (como carencia de vitamina D e hipoparatiroidismo). En las pacientes con estos trastornos hay que vigilar el calcio sérico y los síntomas de hipocalcemia durante el tratamiento con Soludronate Semanal.

A causa de los efectos positivos del ácido alendrónico en cuanto a aumento del mineral óseo, se pueden producir disminuciones de las concentraciones séricas de calcio y fosfato, en particular en pacientes que están tomando glucocorticoides en las que la absorción de calcio puede estar reducida. Tales disminuciones suelen ser ligeras y asintomáticas. Sin embargo, ha habido casos raros de hipocalcemia sintomática, ocasionalmente grave y a menudo en pacientes con trastornos predisponentes (p. ej., hipoparatiroidismo, carencia de vitamina D y malabsorción de calcio). Es particularmente importante garantizar un aporte suficiente de calcio y vitamina D en las pacientes tratadas con glucocorticoides.

Excipientes

Este medicamento contiene un volumen del 0,15% de etanol (alcohol), es decir, hasta 115 mg por dosis, lo que equivale a 3 ml de cerveza o 1,3 ml de vino por dosis, por lo que es perjudicial para las pacientes alcohólicas. Es necesario tener esto en cuenta en grupos de alto riesgo, como las pacientes con hepatopatía o epilepsia.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene el colorante amarillo anaranjado (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218) y parahidroxibenzoato de propilo (E216).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

alendrónico. Por ello, las pacientes deben esperar al menos 30 minutos después de tomar el ácido alendrónico antes de tomar cualquier otro medicamento (ver las secciones 4.2 y 5.2).

No se prevén otras interacciones clínicamente importantes con medicamentos. En los ensayos clínicos, algunas pacientes recibieron estrógenos (por vía intravaginal, transdérmica u oral) durante la administración del ácido alendrónico. No se observaron acontecimientos adversos atribuibles a su uso concomitante.

Como los AINE producen irritación gastrointestinal, es obligada la precaución durante el uso concomitante con alendronato.

Aunque no se han realizado estudios de interacciones específicas, en los ensayos clínicos el ácido alendrónico se empleó de forma concomitante con una amplia variedad de fármacos de uso habitual sin indicios de interacciones adversas clínicas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados sobre el uso de alendronato en mujeres embarazadas. Los estudios con animales han mostrado toxicidad reproductiva. El ácido alendrónico administrado durante la gestación a ratas causó distocia relacionada con hipocalcemia (ver sección 5.3). Soludronate Semanal 70 mg solución oral no debe administrarse durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si el alendronato se excreta en la leche materna humana. El riesgo para los recién nacidos/infantes no puede ser descartado. El ácido alendrónico no se debe administrar a mujeres lactantes.

Fertilidad

Los bisfosfonatos se incorporan a la matriz ósea, desde la cual son liberados gradualmente durante años. La cantidad de bisfosfonatos incorporados en los huesos de un adulto, y por lo tanto, la cantidad disponible para liberarse a la circulación sistémica se encuentra directamente relacionada con la posología y la duración del tratamiento (ver sección 5.2).

No hay datos disponibles del riesgo fetal en humanos. Sin embargo, existe un riesgo teórico de daño fetal, predominantemente óseo, si una mujer que ha completado una pauta terapéutica con bisfosfonatos se queda embarazada. El impacto de variables como el tiempo entre la suspensión del tratamiento con bisfosfonatos y la concepción, el tipo de bisfosfonato usado, y la ruta de administración (intravenoso frente a oral) en el riesgo fetal no ha sido estudiado.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del ácido alendrónico sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, algunas reacciones adversas que se han notificado con el ácido alendrónico pueden afectar a la capacidad de algunas pacientes de conducir o usar maquinaria. Las respuestas individuales a Soludronate Semanal pueden variar (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

En un estudio de un año de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, los perfiles globales de seguridad del ácido alendrónico una vez a la semana en comprimidos (n = 519) y del ácido alendrónico 10 mg al día (n = 370) fueron similares.

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

A continuación, se presentan los acontecimientos adversos notificados por los investigadores como posiblemente, probablemente o claramente relacionados con la medicación en caso de producirse en $\geq 1\%$ de cualquier grupo de tratamiento en el estudio de un año o en $\geq 1\%$ de las pacientes tratadas con alendronato 10 mg/día y con una incidencia mayor que en las pacientes tratadas con el placebo en los estudios de tres años:

	<i>Estudio de un año</i>		<i>Estudios de tres años</i>	
	<i>Ácido alendrónico una vez a la semana en comprimidos (n = 519) %</i>	<i>Ácido alendrónico 10 mg al día (n=370) %</i>	<i>Ácido alendrónico 10 mg al día (n=196) %</i>	<i>Placebo (n=397) %</i>
<i>Digestivos</i>				
Dolor abdominal	3,7	3,0	6,6	4,8
Dispepsia	2,7	2,2	3,6	3,5
Regurgitación de ácido	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
Úlcera gástrica	0,0	1,1	0,0	0,0
Úlcera esofágica	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Osteomusculares</i>				
Dolor osteomuscular	2,9	3,2	4,1	2,5
Calambres musculares	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Neurológicos</i>				
Cefalea	0,4	0,3	2,6	1,5

También se han notificado los siguientes efectos adversos durante los estudios clínicos o el uso poscomercialización:

Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), muy raros ($< 1/10.000$ incluidos los casos aislados)]

Trastornos del sistema inmunitario:

Raros: reacciones de hipersensibilidad como urticaria y angioedema

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Raros: hipocalcemia sintomática, a menudo en relación con trastornos predisponentes (ver sección 4.4)

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: cefalea, mareo[†]

Poco frecuentes: disgeusia[†]

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: Inflamación ocular (uveítis, escleritis, epiescleritis)

Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuentes: vértigo[†]

Trastornos digestivos:

Frecuentes: dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, diarrea, flatulencia, úlcera esofágica*, disfagia*, distensión abdominal, regurgitación de ácido

Poco frecuentes: náuseas, vómitos, gastritis, esofagitis*, erosiones esofágicas*, melena[†]

Raros: estenosis esofágica*, ulceración bucofaríngea*, perforación, úlceras y hemorragias gastrointestinales altas (ver sección 4.4)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: alopecia[†], prurito[†]

Poco frecuentes: exantema, eritema

Raros: exantema con fotosensibilidad, reacciones cutáneas intensas como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica[‡]

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy frecuentes: dolor osteomuscular (óseo, muscular o articular)[†] (ver sección 4.4)

Frecuentes: hinchazón articular[†]

Raros: se ha notificado osteonecrosis de la mandíbula[‡] en pacientes tratadas con bisfosfonatos. La mayoría de los casos se refieren a pacientes con cáncer, pero también se han observado casos en pacientes tratadas por osteoporosis. La osteonecrosis de la mandíbula generalmente se asocia a extracción dental o infección local (como la osteomielitis). También se consideran factores de riesgo el diagnóstico del cáncer, la quimioterapia, la radioterapia, los corticosteroides y una mala higiene bucal; intenso dolor osteomuscular (óseo, muscular o articular) (ver sección 4.4)

Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos)[⊥] y fracturas por estrés del fémur proximal (ver sección 4.4)

Muy raros: osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo 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[†]

[†]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 tras la comercialización. La frecuencia de rara se estimó en base a los ensayos clínicos relevantes.

[⊥]Identificada durante la experiencia poscomercialización.

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 Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

La sobredosis oral puede producir hipocalcemia, hipofosfatemia y acontecimientos adversos digestivos altos, como molestias gástricas, pirosis, esofagitis, gastritis o úlcera.

Tratamiento

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con ácido alendrónico. Se deben administrar leche o antiácidos para fijar el ácido alendrónico. A causa del riesgo de irritación esofágica, no se debe inducir el vómito y la paciente debe mantenerse completamente erguida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: medicamentos para el tratamiento de las enfermedades óseas, bisfosfonatos.
Código ATC: M05B A04

Mecanismo de acción

El principio activo en Soludronate Semanal, el ácido alendrónico (como alendronato sódico trihidrato), es un bisfosfonato que inhibe la resorción ósea osteoclástica sin efecto directo en la formación de hueso. Estudios preclínicos han demostrado una localización preferente del alendronato en zonas de resorción activa. Se inhibe la actividad de los osteoclastos, pero no su reclutamiento o fijación. El hueso formado durante el tratamiento con alendronato es de calidad normal.

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

La osteoporosis se define como una DMO de la columna o la cadera 2,5 DE por debajo del valor medio de una población joven normal o como una fractura previa por fragilidad, con independencia de la DMO.

La equivalencia terapéutica del ácido alendrónico 70 mg una vez a la semana (n = 519) y del ácido alendrónico 10 mg al día (n = 370) se demostró en un estudio multicéntrico de un año en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Los aumentos medios de la DMO en la columna lumbar al cabo de un año con respecto al valor basal 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 al día. Los aumentos medios de la DMO fueron del 2,3% y 2,9% en el cuello femoral y del 2,9% y 3,1% en la totalidad de la cadera en los grupos de 70 mg una vez a la semana y 10 mg al día, respectivamente. Los incrementos de la DMO en otras localizaciones óseas también fueron semejantes en los dos grupos de tratamiento.

Se examinaron los efectos del ácido alendrónico en la masa ósea y la incidencia de fracturas en mujeres posmenopáusicas en dos estudios iniciales de eficacia de diseño idéntico (n = 994) y en el *Fracture Intervention Trial* (FIT: n = 6.459).

En los estudios de eficacia iniciales, los aumentos medios de la densidad mineral ósea (DMO) con ácido alendrónico 10 mg/día en comparación con placebo a los tres años fueron del 8,8%, 5,9% y 7,8% en la columna, el cuello femoral y el trocánter, respectivamente. La DMO corporal total también aumentó

significativamente. Se produjo una disminución del 48% (ácido alendrónico 3,2% frente a placebo 6,2%) de la proporción de pacientes tratadas con ácido alendrónico que sufrieron una o más fracturas vertebrales, en comparación con las tratadas con el placebo.

En la extensión de dos años de estos estudios, la DMO en la columna y el trocánter continuó aumentando, en tanto que se mantuvo la DMO en el cuello femoral y la totalidad del cuerpo.

FIT consistió en dos estudios controlados con placebo en los que se utilizó diariamente ácido alendrónico (5 mg al día durante dos años y 10 mg al día durante uno o dos años más):

- FIT 1: Un estudio de tres años de 2.027 pacientes que presentaban al menos una fractura vertebral (por compresión) basal. En este estudio, la administración diaria de ácido alendrónico redujo la incidencia de una nueva fractura vertebral en un 47% (ácido alendrónico 7,9% frente a placebo 15,0%). Además, se observó una disminución estadísticamente significativa de la incidencia de fracturas de cadera (1,1% frente al 2,2%, una reducción del 51%).

- FIT 2: Un estudio de cuatro años de 4.432 pacientes con baja masa ósea pero sin fractura vertebral basal. En este estudio se observó una diferencia significativa en el análisis del subgrupo de mujeres osteoporóticas (37% de la población total que se corresponde con la definición anterior de osteoporosis) en la incidencia de fracturas de cadera (ácido alendrónico 1,0% frente a placebo 2,2%, una reducción del 56%) y la incidencia de una fractura vertebral (2,9% frente al 5,8%, una reducción del 50%).

Resultados de las pruebas de laboratorio

En estudios clínicos se observaron disminuciones asintomáticas, leves y transitorias de las concentraciones séricas de calcio y fosfato en un 18% y 10%, respectivamente, de las pacientes tratadas con alendronato 10 mg/día, en comparación con un 12% y 3% de las tratadas con placebo. Sin embargo, las incidencias de las disminuciones del calcio sérico a $< 8,0$ mg/dl (2,0 mmol/l) y el fosfato sérico a 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) fueron semejantes en ambos grupos de tratamiento.

Población pediátrica

Alendronato sódico se ha estudiado en un pequeño número de pacientes menores de 18 años de edad con osteogénesis imperfecta. Los resultados son insuficientes para avalar 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 del ácido alendrónico en mujeres fue de 0,64% con dosis de 5 a 70 mg administradas después de un ayuno nocturno y dos horas antes de un desayuno normalizado. La biodisponibilidad disminuyó de una forma similar hasta un valor estimado del 0,46% y 0,39% cuando el ácido alendrónico se administró una hora o media hora antes de un desayuno normalizado. En estudios de la osteoporosis, el ácido alendrónico resultó eficaz cuando se administró al menos 30 minutos antes de la primera comida o bebida del día.

La biodisponibilidad fue insignificante cuando el ácido alendrónico se administró con un desayuno normalizado o hasta dos horas después del mismo. La administración concomitante de ácido alendrónico con café o zumo de naranja redujo la biodisponibilidad en un 60%.

En personas sanas, prednisona oral (20 mg tres veces al día durante cinco días) no produjo una variación clínicamente significativa de la biodisponibilidad oral del ácido alendrónico (un incremento medio del 20% al 44%).

Distribución

Estudios con ratas han demostrado que el ácido alendrónico se distribuye de forma transitoria en los tejidos blandos tras la administración intravenosa de 1 mg/kg, pero que a continuación se redistribuye con rapidez en el hueso o se elimina por la orina. El volumen de distribución medio en estado de equilibrio, a excepción del hueso, es de al menos 28 litros en seres humanos.

Las concentraciones del fármaco en el plasma después de dosis orales terapéuticas son demasiado bajas para detectarlas mediante análisis (< 5 ng/ml). La unión a proteínas en el plasma humano es del 78% aproximadamente.

Metabolismo o Biotransformación

No hay indicios de que el ácido alendrónico se metabolice en animales o seres humanos.

Eliminación

Tras una sola dosis intravenosa de [¹⁴C] ácido alendrónico, cerca del 50% de la radiactividad se eliminó por la orina en 72 horas, mientras que la recuperación de la radiactividad fue escasa o nula en las heces. Después de una sola dosis intravenosa de 10 mg, la depuración renal del ácido alendrónico fue de 71 ml/min y la depuración sistémica no excedió de 200 ml/min. Las concentraciones plasmáticas descendieron en más del 95% en seis horas tras la administración intravenosa. Según los cálculos, la semivida terminal en seres humanos es mayor de 10 años, lo que refleja la liberación del ácido alendrónico por el esqueleto.

El ácido alendrónico no se elimina a través de los sistemas de transporte ácidos o básicos del riñón en ratas, por lo que no cabe prever que interfiera en la eliminación de otros medicamentos por estos sistemas en seres humanos.

Características en pacientes

Los estudios preclínicos han demostrado que el fármaco que no se deposita en el hueso se elimina con rapidez por la orina. No se observaron indicios de saturación de la captación ósea tras la administración prolongada de dosis intravenosas acumuladas 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 del ácido alendrónico a través del riñón disminuya en las pacientes con insuficiencia renal. Por tanto, cabe esperar una acumulación algo mayor del ácido alendrónico en el hueso en estas pacientes (ver 4.2 “Posología y forma de administración”).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no han revelado un riesgo especial para los seres humanos según estudios convencionales de farmacología de la seguridad, toxicidad de dosis múltiples, genotoxicidad y potencial carcinógeno. Estudios con ratas han demostrado que el tratamiento con ácido alendrónico durante la gestación produce distocia en las madres durante el parto, relacionada con hipocalcemia. En los estudios, las ratas tratadas con dosis altas mostraron una mayor incidencia de osificación fetal incompleta. Se desconoce la relevancia de este hecho para los seres humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Goma xantana (E415),
Ciclamato de sodio (E952),
Sucralosa (E955),
Amarillo anaranjado FCF (E110),
Parahidroxibenzoato de metilo (E218),

Parahidroxibenzoato de propilo (E216)
Sabor a naranja con etanol e butilhidroxianisol (E320)
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar a una temperatura inferior a 25 °C

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco transparente de teraftalato de polietileno (PET) con precinto de seguridad y un revestimiento de polietileno de baja densidad en tamaños de envase de 1, 2, 4 y 12 frascos.

Cada frasco contiene 100 ml de solución.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Exclusivamente para un solo uso.

Ninguna precaución especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Rubió, S.A.
C/ Industria, 29. Pol. Ind. Comte de Sert
08755 Castellbisbal (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

73232

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

Fecha de la primera autorización: 28/08/2012

Fecha de la última renovación: 28/08/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2016