

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Binosto 70 mg comprimidos efervescentes

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes: cada comprimido efervescente contiene 602,54 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido efervescente.

Comprimidos efervescentes de blancos a blanquecinos de 25 mm de diámetro, con superficie plana y bordes biselados.

Después de la disolución, la solución tiene un pH de 4,8-5,4.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Binosto 70 mg reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de fracturas de cadera.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

Se debe instruir a las pacientes que si olvidan una dosis de Binosto 70 mg, deberán tomar un comprimido efervescente a la mañana siguiente de recordarlo.

No deben tomar dos comprimidos efervescentes en un mismo día, deben volver a tomar un comprimido efervescente una vez a la semana, como originalmente se había programado en el día seleccionado.

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bifosfonato para el tratamiento de la osteoporosis. Se deberá evaluar de manera periódica la necesidad de un tratamiento continuo en base a los beneficios y a los riesgos potenciales de Binosto en cada paciente de forma individual, especialmente transcurridos 5 o más años de uso.

- Población pediátrica

Alendronato sódico no está recomendado para su uso en niños menores 18 años de edad, debido a la escasez de datos sobre la seguridad y la eficacia en condiciones asociadas a la osteoporosis pediátrica (ver también sección 5.1).

- Uso en personas de edad avanzada
Los estudios clínicos no han mostrado diferencias con respecto a los perfiles de eficacia o seguridad de alendronato. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada.
- Uso en insuficiencia renal
No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes cuando la tasa de filtración glomerular es superior a 35 ml/min. Alendronato no está recomendado para pacientes con insuficiencia renal cuando la tasa de filtración glomerular es inferior a 35 ml/min, debido a la falta de experiencia al respecto.

Forma de administración

- *Para permitir la adecuada absorción de alendronato:*
 - Binosto 70 mg se debe administrar al menos 30 minutos antes de la primera comida, bebida o medicamento del día, con agua del grifo únicamente. Otras bebidas (incluida el agua mineral), alimentos o algunos medicamentos, es posible que reduzcan la absorción de alendronato (ver sección 4.5).
- *Para facilitar la llegada al estómago y por tanto reducir la posibilidad de irritación local o esofágica así como reacciones adversas (ver sección 4.4):*
 - Binosto 70 mg se debe administrar únicamente después de levantarse, disuelto en medio vaso de agua del grifo (nunca menos de 120 ml de líquido o 4,2 fl. oz.). Disolviendo el comprimido en agua se obtiene una solución tamponada de pH de 4,8-5,4. La solución tamponada se deberá tomar una vez que cesen las burbujas y el comprimido efervescente se haya disuelto completamente, dando lugar a una solución tamponada transparente a ligeramente turbia, y a continuación se deberá beber al menos 30 ml de agua del grifo (una sexta parte de un vaso). Adicionalmente, se puede tomar más agua del grifo.
 - **No se debe tragar el comprimido efervescente sin disolver, ni masticarlo o dejar que se disuelva en la boca debido al riesgo de una irritación orofaríngea (ver secciones 4.4 y 4.8).**
 - Si el comprimido no se disuelve por completo, se debe remover la solución tamponada hasta que sea transparente a ligeramente turbia.
 - Las pacientes no deben tumbarse hasta que hayan tomado la primera comida del día, que tendrá lugar al menos 30 minutos después de haber bebido la solución oral.
 - Las pacientes no deben tumbarse hasta que hayan transcurrido al menos 30 minutos desde que hayan bebido la solución oral.
 - Binosto 70 mg no se debe administrar a la hora de acostarse ni antes de levantarse por la mañana.
 - Binosto 70 mg se puede administrar a los pacientes que no pueden o les es difícil tragar los comprimidos.

Las pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D si su ingesta nutricional es inadecuada (ver sección 4.4).

Binosto 70 mg no se ha investigado en el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a alendronato o a alguno de sus excipientes incluidos en la sección 6.
- Anormalidades esofágicas y otros factores que ralenticen el vaciamiento esofágico, como estenosis o acalasia.
- Incapacidad para estar de pie o sentado durante al menos 30 minutos.
- Hipocalcemia.

- Consulte también la sección 4.4.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Alendronato puede causar irritación local de la mucosa gastrointestinal superior. Puesto que existe una posibilidad de empeoramiento de la enfermedad subyacente, se recomienda precaución al administrar alendronato a pacientes con trastornos activos del tracto gastrointestinal superior, como disfagia, enfermedad esofágica, gastritis, duodenitis, úlceras o con historia reciente (1 año) de enfermedad gastrointestinal grave como úlcera péptica, o hemorragia gastrointestinal activa, o cirugía del tracto gastrointestinal superior, distinta a la piloroplastia (ver sección 4.3). En el caso de pacientes con esófago de Barrett conocido, se deberán considerar los beneficios y riesgos potenciales de alendronato de forma individual en cada paciente.

Se han notificado reacciones esofágicas (algunas veces graves y que requieren hospitalización) en pacientes tratadas con alendronato, como esofagitis, erosión esofágica y úlceras esofágicas, raramente seguidas de estenosis esofágica. Por tanto, los médicos deben estar atentos a los signos o síntomas que indiquen una posible reacción esofágica y, del mismo modo, se debe instruir a los pacientes que deben interrumpir el tratamiento con alendronato y acudir a un médico si desarrollan síntomas de irritación esofágica como disfagia, dolor al tragar o dolor retroesternal, así como aparición o empeoramiento de sensación de ardor.

El riesgo de reacción esofágica adversa grave parece ser mayor en pacientes que no toman alendronato adecuadamente y/o continúan tomando alendronato tras desarrollar síntomas que indican irritación esofágica. Es muy importante que se informe adecuadamente a la paciente sobre la administración de las dosis y que esta entienda las instrucciones (ver sección 4.2). Se debe informar a la paciente que si no siguen las instrucciones de empleo aumentará el riesgo de padecer trastornos esofágicos.

Aunque en extensivos ensayos clínicos llevados a cabo con comprimidos de alendronato no se ha observado un aumento del riesgo, raramente, ha habido notificaciones (post-comercialización) de úlceras gástricas y duodenales, algunas graves y con complicaciones.

Se ha notificado osteonecrosis de la mandíbula, generalmente asociada a la extracción dental e/o infección local (incluida la osteomielitis), en pacientes con cáncer que recibían pautas de tratamiento que incluían principalmente bifosfonatos administrados por vía intravenosa. Muchas de estas pacientes también estaban sometidas a un tratamiento de quimioterapia y corticosteroides. También se ha notificado osteonecrosis de la mandíbula en pacientes con osteoporosis en tratamiento con bifosfonatos orales.

Se deberán considerar los siguientes factores de riesgo cuando se valore el riesgo individual de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula:

- potencia del bifosfonato (más elevada en el caso del ácido zoledrónico), vía de administración (ver arriba) y dosis acumulada
- cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, tabaquismo
- historia de enfermedad dental, higiene bucal pobre, enfermedad periodontal, intervenciones dentales invasivos y dentaduras mal ajustadas.

En pacientes con una mala salud dental, antes de iniciar el tratamiento con bifosfonato, se deberá considerar realizar un examen dental junto con los adecuados cuidados dentales preventivos.

Durante el tratamiento, estas pacientes deberán evitar, en la medida de lo posible, intervenciones dentales invasivas. En pacientes que desarrollen osteonecrosis de la mandíbula durante el tratamiento con bifosfonato, la cirugía dental podría exacerbar esta situación. Para pacientes que requieren intervenciones quirúrgicas dentales, no existen datos disponibles que sugieran que la interrupción del tratamiento con bifosfonato reduciría el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula.

La opinión clínica del médico debe guiar el plan de tratamiento de cada paciente, en base a una valoración individual del beneficio/riesgo.

Durante el tratamiento con bifosfonato, se debe fomentar en todas las pacientes una correcta higiene bucal, así como acudir a revisiones dentales rutinarias, e informar sobre cualquier síntoma como movilidad dental, dolor o hinchazón.

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.

Se ha notificado dolor óseo, articular y/o muscular en pacientes tratadas con bifosfonatos. De acuerdo con la experiencia postcomercialización estos síntomas raramente han sido graves y/o incapacitantes (ver sección 4.8). El tiempo hasta la aparición de los síntomas oscila de un día a varios meses tras el inicio del tratamiento. En la mayoría de pacientes, los síntomas han desaparecido tras interrumpir el tratamiento. Un subgrupo de pacientes presentó recurrencia de los síntomas al reexponerse al mismo fármaco o a otro bifosfonato.

Fracturas femorales atípicas

Se han notificado fracturas femorales atípicas subtrocanterías y diafisarias en el tratamiento con bifosfonato, principalmente en pacientes con un tratamiento para la osteoporosis a largo plazo. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier lugar del fémur desde la parte inmediatamente inferior al trocánter menor hasta la inmediatamente superior a la fosa supracondílea. Estas fracturas tienen lugar tras un traumatismo mínimo o sin traumatismo y algunas pacientes experimentan dolor en el muslo o en la ingle, asociadas frecuentemente a características por imagen de fractura de estrés, semanas y meses antes de presentar una fractura femoral completa. Las fracturas a menudo son bilaterales; por tanto se debe examinar el fémur contralateral en pacientes tratadas con bifosfonatos que hayan padecido una fractura del eje femoral. Del mismo modo se ha notificado una deficiente curación de dichas fracturas. Se deberá considerar la interrupción del tratamiento con bifosfonato en pacientes que puedan padecer una fractura femoral atípica a la espera de evaluar a la paciente, en base a una valoración individual de los riesgos y beneficios.

Durante el tratamiento con bifosfonatos se debe aconsejar a las pacientes que informen de cualquier dolor en el muslo, la ingle o la cadera. Las pacientes que presenten estos síntomas deberán examinarse ante una posible fractura femoral incompleta.

En la experiencia post-comercialización con alendronato se han comunicado raramente reacciones cutáneas graves incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica.

Alendronato no está recomendado para pacientes con insuficiencia renal cuando la tasa de filtración glomerular es inferior a 35 ml/min, (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Alendronato sódico no está recomendado para su uso en niños menores 18 años de edad, debido a la escasez de datos sobre la seguridad y la eficacia en condiciones asociadas a la osteoporosis pediátrica (ver también secciones 4.2 y 5.1).

Además de la deficiencia de estrógenos y el envejecimiento o el uso de glucocorticoides, se deben considerar otras causas de osteoporosis.

Antes de iniciar el tratamiento con alendronato, se debe corregir la hipocalciemia (ver sección 4.3). Antes de iniciar el tratamiento con Binosto, también se deben tratar de manera eficaz otros trastornos que afecten al metabolismo mineral (como la deficiencia de vitamina D y el hipoparatiroidismo). En pacientes con este tipo de trastorno, se deberá controlar el calcio sérico y los síntomas de hipocalciemia durante el tratamiento con Binosto 70 mg.

Debido a los efectos positivos de alendronato en el aumentar el mineral óseo, puede tener lugar una disminución de los niveles séricos de calcio y fosfato, especialmente en pacientes tratadas con glucocorticoides en los que la absorción de calcio podría estar reducida. Este tipo de pacientes son escasos y normalmente asintomáticos. Sin embargo, existen casos poco frecuentes de hipocalcemia sintomática, que ocasionalmente ha sido grave y se ha observado en pacientes con predisposición (p. ej.: hipoparatiroidismo, deficiencia de la vitamina D y malabsorción de calcio).

Es especialmente importante garantizar una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en pacientes tratadas con glucocorticoides.

Excipientes

Este medicamento contiene 26,2 mmol (602,54 mg) de sodio por dosis, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Es probable que, si se toman al mismo tiempo, alimentos y bebidas (incluida el agua mineral) así como suplementos de calcio, antiácidos y otros medicamentos orales, interfieran en la absorción de alendronato. Por tanto, las pacientes deben esperar al menos 30 minutos después de tomar alendronato para tomar otro medicamento oral (ver secciones 4.2 y 5.2).

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

No se han notificado interacciones de importancia clínica con otros medicamentos. En los ensayos clínicos se administró estrógeno (intravaginal, transdérmico, u oral) a una serie de pacientes que estaban siendo tratadas con alendronato. No se identificaron reacciones adversas atribuibles a su uso concomitante.

Se aconseja precaución al emplear alendronato de forma concomitante con AINE, ya que su empleo está asociado a irritación gastrointestinal.

Aunque, por otro lado, no se han realizado estudios de interacciones específicos, en los ensayos clínicos se empleó alendronato de manera concomitante con una amplia gama de medicamentos prescritos habitualmente sin evidencia de interacción clínica adversa.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se debe tomar alendronato durante el embarazo.

No se dispone de datos adecuados del uso de alendronato en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos con respecto al embarazo, desarrollo embrional/fetal, o desarrollo posnatal. Alendronato administrado a ratas durante el embarazo causó distocia relacionada con la hipocalcemia (ver sección 5.3).

Lactancia

Se desconoce si el alendronato se excreta en la leche materna. Dada la indicación, no se debe utilizar alendronato en mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

Los bifosfonatos se incorporan a la matriz ósea, de la que se liberan gradualmente durante un período de años. La cantidad de bifosfonato incorporado en el hueso adulto, y por lo tanto, la cantidad disponible para la liberación de nuevo a la circulación sistémica, está directamente relacionada con la dosis y la duración del uso de bifosfonatos (ver sección 5.2). No hay datos sobre el riesgo fetal en humanos. Sin embargo, existe un riesgo teórico de daño fetal, sobre todo del esqueleto, si una mujer queda embarazada después de terminar un ciclo de tratamiento con bifosfonatos. No se ha estudiado el impacto sobre el riesgo de variables como el tiempo entre la interrupción del tratamiento con bifosfonatos hasta la concepción, el bifosfonato utilizado en particular, y la vía de administración (intravenosa u oral).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre el efecto en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. No obstante, algunas reacciones adversas que se han notificado con alendronato pueden afectar la capacidad de algunas personas para conducir y utilizar máquinas. Las respuestas individuales a alendronato pueden variar (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

En un estudio de un año de duración en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, los perfiles de seguridad en su conjunto de alendronato 70 mg administrado una vez a la semana (n = 519) y de alendronato 10 mg/día (n = 370) fueron similares.

En dos estudios de tres años de duración con un diseño casi idéntico, en mujeres posmenopáusicas (alendronato 10 mg: n = 196, placebo: n = 397) los perfiles de seguridad totales de alendronato 10 mg/día y de placebo fueron similares.

A continuación se presentan las reacciones adversas observadas por los investigadores que posiblemente, probablemente o definitivamente estuvieron relacionadas con el fármaco, siempre que se diesen en $\geq 1\%$ en cualquier grupo de tratamiento del estudio de un año, o en $\geq 1\%$ de las pacientes tratadas con alendronato 10 mg/día, y con una mayor incidencia que en pacientes a las que se les administró placebo en los estudios de tres años:

	ESTUDIO DE UN AÑO		ESTUDIO DE TRES AÑOS	
	alendronato una vez a la semana 70 mg (n = 519) %	alendronato 10 mg/día (n = 370) %	alendronato 10 mg/día (n = 196) %	placebo (n = 397) %
Gastrointestinales				
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
Alteraciones Musculoesqueléticas				
dolor musculoesquelético (óseo, muscular o articular)	2,9	3,2	4,1	2,5
calambres musculares	0,2	1,1	0,0	1,0
Neurológicas				
cefalea	0,4	0,3	2,6	1,5

Las siguientes reacciones adversas se han observado durante los estudios clínicos y/o en el uso después de la comercialización de los comprimidos orales de alendronato:

	Reacciones adversas				Muy Raras (< 1/10.000)
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	
Trastornos en el sistema inmunológico				Reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria y angioedema	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				hipocalcemia sintomática, a menudo asociada a condiciones predisponentes [#] .	
Trastornos del sistema nervioso		cefalea, mareos [§]	disgeusia [§]		
Trastornos oculares			inflamación ocular (uveítis, escleritis, epiescleritis)		
Trastornos del oído y del laberinto		vértigo [§]			
Trastornos gastrointestinales [•]		dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, diarrea, flatulencia, úlcera esofágica*, disfagia*, distensión abdominal, regurgitación ácida	náuseas, vómitos, gastritis, esofagitis*, erosiones esofágicas*, melena [§]	estenosis esofágica*, úlcera orofaríngea*, PUHs (perforación, úlceras, hemorragia) [#] del tracto gastrointestinal superior	

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		alopecia [§] , prurito [§]	erupción, eritema	erupción con fotosensibilidad, reacciones cutáneas graves incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica ⁺	
Trastornos musculoesqueléticos del tejido conectivo y óseos:	dolor musculoesquelético (óseo, muscular o articular), que algunas veces es grave ^{#§}	inflamación articular [§]		fracturas femorales atípicas subtrocantéricas y diafisarias (reacción de clase a bifosfonato) [#] osteonecrosis de la mandíbula ^{§+} , fracturas de estrés del eje femoral proximal ^{§+}	Osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos).
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		astenia [§] , edema periférico [§]	síntomas transitorios como en respuesta a fase aguda (mialgia, malestar profundo y en raras ocasiones, fiebre) generalmente asociados al inicio del tratamiento [§]		

[#]Ver sección 4.4.

[§]La frecuencia en los estudios clínicos fue similar en el grupo del fármaco y el grupo placebo.

*Ver secciones 4.2 y 4.4.

⁺Esta reacción adversa se identificó en la vigilancia post-autorización. La frecuencia «rara» se estimó en base a estudios clínicos relevantes.

- Estas reacciones adversas se han descrito con la forma farmacéutica de comprimidos, y no todas pueden aplicarse a Binosto 70 mg que se administra en forma de solución tamponada.

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: <http://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Una sobredosis por vía oral podría ocasionar hipocalcemia, hipofosfatemia y acontecimientos adversos del tracto gastrointestinal superior, como malestar estomacal, acidez estomacal, esofagitis, gastritis, o úlcera.

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de sobredosis con alendronato. Se debe administrar leche o antiácidos para eliminar alendronato. No se debe inducir el vómito debido al riesgo de irritación esofágica; la paciente debe permanecer en posición ergida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos que afectan a la estructura ósea y a la mineralización, bifosfonatos

Código ATC: M05B A04

El principio activo de Binosto 70 mg, alendronato sódico trihidrato, es un bifosfonato que inhibe la resorción ósea osteoclástica sin efecto directo en la formación ósea.

Estudios preclínicos han demostrado la localización preferente de alendronato en lugares 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.

La toxicidad esofágica asociada con el tratamiento de alendronato es un efecto multifactorial que parece predominantemente mediado por irritaciones locales de la mucosa esofágica a través de materia cristalina, que también se conoce como esofagitis por comprimido. El reflujo gastroesofágico puede ser un factor concomitante, así como uno de los principales tratamientos cuando aparece la esofagitis asociada al alendronato es el bloqueo ácido. Binosto 70 mg comprimidos efervescentes administrados como una solución tamponada fue diseñado para disolver completamente el alendronato en una solución bebible de pH elevado con capacidad neutralizadora, para minimizar las partículas de alendronato en contacto con la mucosa y prevenir una presencia fuerte de ácido en el estómago, disminuyendo la potencial lesión en caso de reflujo esofágico.

- Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

La osteoporosis se define como la DMO de la columna o la cadera 2,5 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 administrado una vez a la semana (n = 519) y de alendronato 10 mg administrado a diario (n = 370) se ha demostrado en un estudio multicéntrico de un año de duración en mujeres posmenopáusicas 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 al 95%: 4,8; 5,4%) en el grupo tratado con 70 mg una vez a la semana y del 5,4% (IC al 95%: 5,0; 5,8%) en el grupo tratado con 10 mg a diario. Los aumentos medios de DMO fueron 2,3% y un 2,9% en el cuello femoral y un 2,9% y un 3,1% en la cadera total en el grupo tratado con 70 mg una vez a la semana y en el grupo tratado con 10 mg a diario, respectivamente. Los dos grupos de tratamiento también resultaron similares con respecto a los aumentos de la DMO en otras zonas esqueléticas.

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

En los estudios iniciales de eficacia, la densidad mineral ósea (DMO) media aumentó con alendronato 10 mg/día, con respecto al placebo, a los tres años, en un 8,8%, 5,9% y 7,8% en la columna, cuello femoral y trocánter, respectivamente. La DMO corporal total también se incrementó significativamente. Tuvo lugar una disminución del 48% (alendronato 3,2% frente a placebo 6,2%) en el porcentaje de pacientes tratadas con alendronato que padecieron una o más fracturas vertebrales con respecto a las tratadas con placebo. En la extensión a dos años de los

estudios, la DMO en la columna y el trocánter continuó aumentando y se mantuvo en el cuello femoral y en todo el cuerpo.

El Ensayo de Intervención en Fracturas (FIT) consistió en dos estudios controlados con placebo que utilizaban alendronato a diario (5 mg al día durante dos años y 10 mg al día durante uno o dos años adicionales):

- FIT 1: Estudio de tres años en 2.027 pacientes con al menos una fractura vertebral (por compresión) basal. En este estudio, la administración diaria de alendronato redujo la incidencia de ≥ 1 nueva fractura vertebral en un 47% (alendronato 7,9% frente a placebo 15,0%). Además, se observó una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de fracturas de cadera (1,1% frente a 2,2%, una reducción del 51%).
- FIT 2: Estudio de cuatro años en 4.432 pacientes con masa ósea baja, pero sin fractura vertebral basal. En este estudio, se observó una diferencia significativa en el análisis del subgrupo de mujeres con osteoporosis (el 37% de la población total que corresponde a la definición anterior de osteoporosis) en la incidencia de ≥ 1 fracturas vertebrales (2,9% frente a 5,8%, una reducción del 50%) y en la incidencia de fracturas de cadera (alendronato 1,0% frente a placebo 2,2%, una reducción del 56%).
- Eficacia clínica de Binosto 70 mg comprimidos efervescentes para solución oral
BC-118-07: Un ensayo clínico llevado a cabo con Binosto 70 mg en 12 mujeres sanas. Este ensayo evaluó el vaciado y el pH gástrico después de la administración de un comprimido convencional y de Binosto 70 mg, comprimidos efervescentes, con elevada capacidad tampón. La solución tamponada tiene el potencial para mejorar la tolerabilidad gástrica. Ambas formulaciones examinadas se eliminaron rápidamente del esófago y no hubo diferencias significativas ni fisiológicas relevantes en el tiempo de vaciado gástrico.

La exposición de la mucosa a alendronato a un pH inferior a 3 es irritante del tejido gastroesofágico. La toma de un comprimido convencional da como resultado que el alendronato esté presente en el estómago a pH por debajo de 3 durante unos minutos. Después de la dosis con Binosto 70 mg, el pH gástrico generalmente aumenta aproximadamente a 5, y permanece estable durante 30 minutos, reduciéndose después gradualmente. El tiempo necesario para que el pH gástrico descienda por debajo de 3, después de la toma de los dos fármacos fue significativamente mayor con los comprimidos efervescentes, que con el comprimido convencional.

Por tanto, Binosto 70 mg disminuye la posibilidad de exposición del esófago (en caso de reflujo) y del estómago a la acidez del alendronato.

- Hallazgos en las pruebas de laboratorio
En estudios clínicos se observó una disminución asintomática, breve y transitoria en los niveles séricos de calcio y de fosfato en aproximadamente el 18% y el 10%, respectivamente, de las pacientes tratadas con alendronato 10 mg/día frente a aproximadamente el 12% y el 3% de las tratadas con placebo.

Sin embargo, las incidencias de estas disminuciones en los niveles séricos de calcio $< 8,0$ mg/dl (2,0 mmol/l) y de fosfato $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

- Población pediátrica
Se ha estudiado alendronato sódico en un número reducido de pacientes con osteogénesis imperfecta con edad inferior a 18 años. Los resultados son insuficientes para respaldar el uso de alendronato sódico en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

En relación a la dosis de referencia intravenosa, la biodisponibilidad oral media en mujeres es del 0,64% para dosis que oscilan entre 5 y 70 mg cuando se administra tras una noche de ayuno y dos horas antes de tomar un desayuno estándar. La biodisponibilidad disminuye de manera similar en un 0,46% y 0,39% estimado cuando se administra alendronato una hora y media antes del desayuno normal.

La biodisponibilidad de Binosto 70 mg comprimidos efervescentes es equivalente a la de los comprimidos de alendronato, pero la variabilidad intraindividual en la eliminación (y por lo tanto en la absorción) es menor para los comprimidos efervescentes (CV 32,0 vs 42,1% acumulados en la eliminación durante las primeras 48 h, CV 37,5 vs 45,6% tasa máxima de eliminación).

En diversos estudios sobre osteoporosis, el alendronato resultó eficaz cuando se administraba al menos 30 minutos antes de la primera comida o bebida del día.

La biodisponibilidad era insignificante si el alendronato se administra con un desayuno normal o hasta dos horas después de éste. La administración concomitante de alendronato con café o zumo de naranja reduce la biodisponibilidad en aproximadamente un 60%.

Distribución

Los estudios en ratas demuestran que alendronato se distribuye transitoriamente por los tejidos blandos tras administrar 1 mg/kg por vía intravenosa, pero a continuación se redistribuye rápidamente al hueso o se excreta por la orina. El volumen de distribución medio en estado estacionario, a excepción del hueso, es de al menos 28 litros en humanos. Las concentraciones del fármaco en el plasma tras administrar dosis terapéuticas por vía oral son demasiado bajas para la detección analítica (< 5 ng/ml). La unión a proteínas en el plasma humano es de aproximadamente el 78%.

Metabolismo o Biotransformación

No se dispone de datos de la metabolización de alendronato en animales o en humanos.

Eliminación

Tras una única dosis intravenosa de alendronato [C^{14}], aproximadamente el 50% de la radioactividad se excreta por la orina en 72 horas y la recuperación de radioactividad fue mínima o nula en las heces.

Tras dosis única de 10 mg por vía intravenosa, el aclaramiento renal de alendronato fue de 71 ml/min, y el aclaramiento sistémico no superó los 200 ml/min.

Las concentraciones plasmáticas disminuyeron más del 95% en las seis horas posteriores a la administración intravenosa. Se estima que la semivida terminal en humanos supera los diez años, lo que refleja la liberación de alendronato del esqueleto. En ratas, alendronato no se excreta mediante los sistemas de transporte ácidos o básicos del riñón y por tanto, no se cree que interfiera en la excreción de otros fármacos mediante estos sistemas en humanos.

- Características en las pacientes

Los estudios preclínicos muestran que el fármaco que no se deposita en el hueso se excreta rápidamente por la orina. No se hallaron datos sobre la saturación de la captación ósea tras el tratamiento crónico con dosis acumuladas por vía intravenosa 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 sea reducida en pacientes con insuficiencia renal. Así, cabe esperar una mayor acumulación ósea de alendronato en 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 humanos según los estudios farmacológicos convencionales de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Los estudios en ratas han demostrado que el tratamiento con alendronato durante el embarazo estaba asociado a la distocia en hembras durante el parto, el cual se asocia a la hipocalciemia.

En estos estudios, las ratas que recibieron dosis altas, presentaron una mayor incidencia de osificación fetal incompleta. Se desconoce la relevancia de estos estudios en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Citrato de sodio dihidrógeno
Ácido cítrico anhidro
Carbonato de hidrógeno de sodio
Carbonato de sodio anhidro
Sabor a fresa [Maltodextrina (maíz), Goma arábiga, Propilenglicol (E 1520), aromatizantes idénticos a los naturales]
Acesulfamo potásico
Sucralosa

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos efervescentes se proporcionan en tiras de papel de aluminio compuesto (papel / polietileno / aluminio / ionómero de Zinc), cada tira con dos comprimidos efervescentes empaquetados individualmente.

Envases con 4, 12 o 24 comprimidos efervescentes

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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 la normativa local.

La apariencia del producto tras su disolución es una solución transparente a ligeramente turbia.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LACER, S.A.
C/. Sardenya, 350
08025 Barcelona (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº de registro: 76048

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

Junio 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2017