

ALENDRONATO/VITAMINA D₃

Esta asociación de dos principios activos ya registrados y autorizados, es una combinación a dosis fija de ácido alendronico y vitamina D₃ para administración semanal.

MECANISMO DE ACCIÓN (1)

- El **alendronato** es un bisfosfonato que inhibe la resorción ósea osteoclástica, que se produce en las mujeres después de la menopausia, sin efecto directo sobre la formación de hueso.
 - La **vitamina D₃** es un nutriente esencial, cuya principal acción es aumentar la absorción tanto de calcio como de fosfato. También regula el calcio sérico, la excreción renal de calcio y fosfato, la formación de hueso y la resorción ósea. Se sintetiza en la piel por conversión del 7-dehidrocolesterol a vitamina D₃ mediante luz ultravioleta. Posteriormente, se convierte en riñón a su forma activa: 1,25-dihidroxivitamina D₃.

INDICACIONES (1)

Está indicado en el **tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en pacientes con riesgo de insuficiencia de vitamina D**. Reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.



POSOLOGÍA (1)

La dosis recomendada es un comprimido semanal, que contiene 70 mg de ácido alendronico y 70 microgramos (2.800 UI) de la vitamina D₃.

Se debe tomar en el momento de **levantarse por la mañana** (no antes, ni al acostarse), **tragándolo** (sin masticar ni disolver en la boca) con **agua no mineral**, como mínimo 30 minutos **antes** de la primera comida, bebida o medicamentos (incluyendo antiácidos, suplementos de calcio y vitaminas). Tras la administración, el paciente debe permanecer erguido durante **30 minutos**. Una vez transcurrido este tiempo, puede tumbarse o tomar comida, bebida o el resto de su medicación. **Si la ingesta fuese inadecuada, se deben administrar suplementos de calcio y vitamina D₃**.

Uso en mujeres ancianas: no se observan diferencias relacionadas con la edad en los perfiles de eficacia o seguridad.

Uso en insuficiencia renal: no se recomienda en pacientes con tasa de filtración glomerular menor de 35 ml/min.

FARMACOCINÉTICA (1)

-Absorción: En los estudios de osteoporosis, el alendronato es eficaz cuando se administra al menos 30 minutos antes de la primera comida o bebida del día.

-Distribución: El alendronato se distribuye transitoriamente por los tejidos blandos, a continuación se redistribuye hacia el hueso o se excreta por la orina. Por otro lado, la vitamina D₃ se distribuye en su mayor parte al hígado y cantidades menores a tejido adiposo y muscular.

-Metabolismo: El alendronato no se metaboliza, mientras que la vitamina D₃ sí se metaboliza en hígado y posteriormente en el riñón a 1,25-dihidroxivitamina D₃.

-Eliminación: El alendronato que no se deposita en el hueso se excreta rápidamente en orina. La vitamina D₃ sufre una hidroxilación más y un pequeño porcentaje una glucuronidación antes de la eliminación.

EFFECTOS SECUNDARIOS (1)

Presenta un perfil de seguridad similar al alendronato.

Frecuentes (1-10%): trastornos gastrointestinales (dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, diarrea, flatulencia, úlcera esofágica, disfagia, distensión abdominal, regurgitación ácida), dolor musculoesquelético, cefalea.

Poco frecuentes (0,1-1%): trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, gastritis, esofagitis, erosiones esofágicas, melena) y trastornos de la piel (erupción cutánea, prurito, eritema).

Raras (0,01-0,1%): reacciones de hipersensibilidad (urticaria y angioedema), hipocalcemia sintomática, trastornos oculares (uveítis, escleritis, episcleritis), trastornos gastrointestinales (estenosis esofágica, ulceración orofaríngea, osteonecrosis mandibular), erupción cutánea con fotosensibilidad y dolor musculoesquelético grave

Muy raras (<0,01%): síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis.

INTERACCIONES (1)

Alendronato: Interacciona con alimentos y bebidas (incluida el agua mineral), **suplementos de calcio**, antiácidos y algunos medicamentos orales.

Colecalciferol: Los sustitutos de las grasas, inhibidores de lipasa, aceites minerales y secuestrantes de ácidos biliares pueden alterar la absorción de vitamina D₃. Los antiépilépticos, cimetidina y tiazidas pueden aumentar el catabolismo de la vitamina D₃.



CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES (1)

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a los principios activos/excipientes (contiene lactosa y sacarosa).
- Anormalidades esofágicas y factores que retrasen el vaciamiento esofágico (estenosis o acalasia).
- Imposibilidad de permanecer en posición sentada erguida o en bipedestación durante al menos 30 minutos.
- Hipocalcemia.

ADVERTENCIAS ESPECIALES.

- Precaución en pacientes con trastornos activos de la parte superior del aparato digestivo por posible irritación local de la mucosa.
- Antes de comenzar el tratamiento debe **corregirse la hipocalcemia y otras alteraciones que afecten al metabolismo mineral** (deficiencia de vitamina D e hipoparatiroidismo).
- No hay información de los efectos en el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

CONSEJOS AL PACIENTE:

- Si olvida una dosis, tomar un solo comprimido a la mañana siguiente de recordarlo y continuar tomando un comprimido una vez a la semana, en el mismo día originalmente fijado.
- No hay información que indique afectación sobre la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas.

EFICACIA

Alendronato es el bisfosfonato que ha demostrado mayor beneficio en la prevención secundaria de todas las fracturas osteoporóticas. A dosis de 10 mg al día muestra reducciones estadísticamente significativas en fracturas vertebrales, de cadera y de muñeca. No se han demostrado reducciones estadísticamente significativas en la prevención primaria de fracturas osteoporóticas, con la excepción de fracturas vertebrales².

Alendronato 70 mg semanal y alendronato 10 mg diario han demostrado eficacia equivalente en cuanto al incremento de la

densidad mineral ósea^{3,4}. No obstante, no hay publicados ensayos clínicos comparativos de estas dos pautas en que la variable de eficacia primaria fuese la reducción del riesgo de fracturas.

No existen ensayos clínicos publicados que demuestren una mayor eficacia en la reducción del riesgo de fracturas de **alendronato 70 mg/2.800 UI vitamina D₃** comparado con alendronato sólo. La autorización por la EMEA de esta asociación se ha basado en un estudio de bioequivalencia y en un estudio de eficacia del alendronato en Fosavance® en comparación con las especialidades farmacéuticas de alendronato 70 mg ya comercializadas⁵. Esta asociación ha demostrado ser bioequivalente en cuanto al alendronato, y no existe interacción entre ambos componentes. No obstante, no se conoce la equivalencia de 2.800 UI de vitamina D₃ semanal con dosis diarias de 400 UI de vitamina D₃.

El estudio de eficacia es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego de 682 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Concluye que alendronato 70 mg/2.800 UI vitamina D₃ es eficaz en reducir el número de pacientes con insuficiencia de vitamina D (25-hidroxivitamina D sérica < 15 ng/ml) en comparación con alendronato 70 mg en administración única, después de 15 semanas de tratamiento: la proporción de pacientes de 25-hidroxivitamina D sérica < 15 ng/ml era 11% en el grupo tratado con la asociación frente a 32% en el grupo tratado con alendronato. (p<0.001)⁶. En estos ensayos se administró también calcio (entre 500 y 600 mg diarios de calcio elemento en forma de carbonato)⁵.

El papel y la dosis de **vitamina D** necesaria para la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas es controvertido. En prevención secundaria, no hay evidencia de que la vitamina D sola o en combinación con suplementos de calcio reduzca el riesgo de futuras fracturas^{7,8}. En prevención primaria la vitamina D sola no muestra efectos estadísticamente significativos sobre la fractura de cadera ni fractura vertebral⁸. En cuanto a su asociación con calcio, en una revisión de la Cochrane se muestra que reduce marginalmente las fracturas de cadera y las fracturas no-vertebrales, pero no hay pruebas de algún efecto en las fracturas vertebrales. El efecto se restringe a las personas que vivían bajo asistencia institucional⁸.

En otro meta-análisis se concluye que la suplementación oral con 700 a 800 UI de vitamina D reduce el riesgo de fracturas⁹. La dosis de 400 UI/día de vitamina D no es suficiente para la prevención de fracturas^{9,10}, además aumenta el riesgo de cálculos renales¹⁰.

Los requerimientos de vitamina D para personas con osteoporosis o en tratamiento con fármacos antirresortivos no se han determinado adecuadamente. La dosis de 400 UI de vitamina D es inadecuada para tratamiento de la deficiencia de vitamina D y para prevenir la deficiencia en grupos de alto riesgo. Es la dosis recomendada para prevenir deficiencia en caso de una inadecuada exposición a la luz solar en personas de 51-70 años que no tienen deficiencia de vitamina D¹¹.

CONCLUSIONES

1. La asociación de alendronato/vitamina D₃ resulta bioequivalente respecto a alendronato semanal, pero **no supone una mejora en el régimen posológico**: ya que también está recomendado administrar suplementos de calcio diariamente.
2. **No se ha estudiado** la eficacia de administrar 2.800 UI de vitamina D₃ semanales en dosis única, su **seguridad a largo plazo**, ni su **equivalencia** con 400 UI diarias.
3. Los ensayos clínicos muestran que la dosis adecuada de vitamina D para reducir el riesgo de fracturas es 700-800 UI/día, y que **la toma de 400 UI/día no sería suficiente**.
4. **Existen especialidades farmacéuticas** que aportan las cantidades de calcio y vitamina D diarias recomendadas que administradas junto con alendronato semanal serían más eficientes que la administración de alendronato/vitamina D junto con suplementos de calcio.

PRESENTACIONES COMERCIALES			PVP (€)	Dispensación
ACIDO ALENDRONICO TEVA®	70 mg	4 comprimidos	27,99	Receta médica
ACIDO ALENDRONICO EFG (MERCK®, ALTER®)			28,27	
BIFOAL®				
ACIDO ALENDRONICO EFG (RATIOPHARM®, EDIGEN®, STADA®)			28,58	
FOSAMAX®				
FOSAVANCE®	70 mg/ 70µg		40,82	

PRINCIPIOS ACTIVOS	CTD* (€)
ALENDRONATO 70 MG EFG SEMANAL + EQ DE CALCIO 1200 MG/VIT D 800 UI DIARIO	1,41
ALENDRONATO 70 MG EFG SEMANAL + EQ DE CALCIO 1000 MG/VIT D 800 UI DIARIO	1,47
ALENDRONATO 70 MG/VIT D 2800 UI SEMANAL (FOSAVANCE®) + EQ DE CALCIO 1200 MG DIARIO	1,74
ALENDRONATO 70 MG/VIT D 2800 UI SEMANAL (FOSAVANCE®) + EQ DE CALCIO 1000 MG DIARIO	1,78
ALENDRONATO 70 MG SEMANAL (FOSAMAX®) + EQ DE CALCIO 1200 MG/VIT D 800 UI DIARIO	1,85
ALENDRONATO 70 MG SEMANAL (FOSAMAX®) + EQ DE CALCIO 1000 MG/VIT D 800 UI DIARIO	1,91

EQ: Equivalente

Fuente: Nomenclátor Digitalis. Ministerio de Sanidad y Consumo. Octubre 2006.

(*) CTD: Coste tratamiento día calculado a partir del PVP medio de las especialidades con alendronato 70 mg (salvo FOSAMAX®) + PVP medio de las especialidades que aportasen una dosis diaria de 1200 mg de calcio y 800 UI de vitamina D₃ o que aportasen una dosis diaria de 1000 mg de calcio y 800 UI de vitamina D₃. Para la especialidad farmacéutica FOSAVANCE® se ha utilizado el PVP medio de las especialidades que aportasen una dosis diaria de 1000 ó 1200 mg de calcio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de FOSAVANCE®. Ministerio de Sanidad y Consumo. <https://sinaem.aged.es:83/presentacion/principal.asp>
2. Wells GA, Cranney A, Boucher M, Peterson J, Shea B, Robinson V, et al. Bisphosphonates for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: a meta-analysis. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. October 2006.
3. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kield D et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. Aging Clin Exp Res. 2000; 12:1-12.
4. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G, Schnitzer TJ, Watts NB, Adami S et al. Alendronate Once-Weekly Study Group. Two year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2002; 17(11):1988-96.
5. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe público de evaluación (EPAR). FOSAVANCE®. EMEA/H/C/619; 2005.
6. Recker R, Lips P, Felsenberg D, Lippuner K, Benhamou L, Hawkins F et al. Alendronate with and without cholecalciferol for osteoporosis: results of a 15-week randomized controlled trial. Curr Med Res Opin. 2006; 22(9):1745-55
7. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM MacLennan GS, McPherson GC et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005; 365(9471):1621-8.
8. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamina D y análogos para la prevención de fracturas asociadas con la osteoporosis senil y postmenopáusica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
9. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials.
10. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. N Engl J Med. 2006 Feb 16;354(7):669-83.
11. Alendronate with cholecalciferol for osteoporosis. RADAR: Rational Assessment of Drug and Research. Agosto 2006

POTENCIAL TERAPÉUTICO



NULO O PEQUEÑO

♦ La información que se presenta es la disponible actualmente, siendo susceptible de futuras modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan.

Comité Editorial: SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD

ISSN: 1576-8287 Dep. Legal: SA 166-2000

<http://www.secalud.es/publicaciones/>

Autores: Gutiérrez Revilla JI*, Lorenzo Martín S*, Gutiérrez Pérez I*, Sangrador Rasero A**, Casado Casuso S**.

Farmacéuticos especialistas de Atención Primaria.

(*)Gerencia Torrelavega-Reinoso. (**) Gerencia Santander-Laredo.