

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMA FARMACÉUTICA, DOSIS, VÍA
DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTE, TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>	<u>Contenido (Concentración)</u>
Suecia	HEXAL A/S Kanalholmen 8-12, 2650 Hvidovre, Dinamarca		Alendronat HEXAL	10 mg	comprimidos	vía oral	10 mg por comprimido
Bélgica		HEXAL A/S Kanalholmen 8-12, 2650 Hvidovre, Dinamarca	Alendronate Sandoz 10 mg tabletten	10 mg	comprimidos	vía oral	10 mg por comprimido
Dinamarca		HEXAL A/S Kanalholmen 8-12, 2650 Hvidovre, Dinamarca	Alendonicht	10 mg	comprimidos	vía oral	10 mg por comprimido
Grecia		HEXAL A/S Kanalholmen 8-12, 2650 Hvidovre, Dinamarca	Forosa	10 mg	comprimidos	vía oral	10 mg por comprimido

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO PRESENTADOS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE ALENDRONATE HEXAL Y NOMBRES ASOCIADOS (véase Anexo I)

El principio activo de Alendronate HEXAL 10 mg comprimidos, ácido alendrónico en forma de alendronato sódico trihidrato, es un bisfosfonato que inhibe la resorción ósea osteoclástica sin afectar directamente a la formación de hueso.

La osteoporosis se define como una densidad mineral ósea (DMO) de la columna o de la cadera 2,5 desviaciones estándar por debajo del valor medio de una población joven normal o como una fractura por fragilidad previa, con independencia de la densidad mineral ósea.

Se pidió al solicitante que justificara con más detalle la indicación general “tratamiento de la osteoporosis en los varones” para Alendronate HEXAL.

El solicitante presentó un amplio análisis de la bibliografía relativa al tratamiento de la osteoporosis en los varones.

Los estudios indicaban que alendronato 10 mg al día podría incrementar la densidad mineral ósea a nivel tanto vertebral como extravertebral en los varones con osteoporosis primaria. Dos estudios de Orwell y Ringe demostraron que, en comparación con placebo o alfacalcidol respectivamente, el tratamiento con alendronato redujo la incidencia de fracturas vertebrales en los varones con osteoporosis. No obstante, no ha podido demostrarse ningún efecto en las fracturas extravertebrales en esta población.

MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

Considerando que

- la bibliografía aportada por el solicitante prueba que alendronato 10 mg al día podría incrementar la densidad mineral ósea a nivel tanto vertebral como extravertebral en los varones con osteoporosis primaria,
- no ha podido demostrarse ningún efecto en las fracturas extravertebrales en esta población.

El CHMP recomendó la siguiente indicación, que es conforme con la directriz sobre la evaluación de medicamentos en el tratamiento de la osteoporosis primaria (CHMP/EWP/552/95 Rev.2)

“Tratamiento de la osteoporosis en varones con un riesgo elevado de fracturas. Se ha demostrado una reducción de la incidencia de las fracturas vertebrales, pero no de las fracturas extravertebrales”.

Por otra parte, se incluyeron otras modificaciones del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto que no estaban relacionadas con el resultado del procedimiento de remisión, de acuerdo con la directriz sobre el resumen de las características del producto, la directriz sobre excipientes y las plantillas más recientes proporcionadas por la Revisión de la calidad de los documentos.

El CHMP recomendó que se concedan la autorización de comercialización y la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto del Estado miembro de referencia para Alendronate HEXAL y los nombres asociados (véase Anexo I) 10 mg comprimidos.

ANEXO III

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alendronat HEXAL y nombres asociados (véase el Anexo I), 10 mg comprimidos [Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 10 mg de ácido alendrónico (en forma de alendronato sódico trihidratado).

Excipiente: 103,95 mg de lactosa monohidrato por comprimido

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Comprimido blanco a blanquecino con forma de cápsula que lleva grabado "AN 10" en un lado y el logotipo "Arrow" en el otro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.

El alendronato reduce el riesgo de padecer fracturas de las vértebras y de la cadera.

Tratamiento de la osteoporosis en hombres con riesgo aumentado de fracturas. Se ha demostrado una reducción de la incidencia de las fracturas vertebrales, aunque no de las fracturas no vertebrales.

Profilaxis de la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

(Ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Únicamente por vía oral.

Osteoporosis posmenopáusica:

La dosis recomendada es de 10 mg una vez al día.

Osteoporosis en hombres:

La dosis recomendada es de 10 mg una vez al día.

Osteoporosis inducida por glucocorticoides:

Para las mujeres posmenopáusicas a quienes no se está administrando tratamiento con estrógenos, la dosis recomendada es de un comprimido de 10 mg diario. Para otros grupos de población, consulte el resumen de las características del producto para preparaciones que contienen 5 mg de alendronato.

Para conseguir una absorción satisfactoria del alendronato

Los comprimidos Alendronat HEXAL deben tomarse con el estómago vacío, inmediatamente después de levantarse por la mañana, acompañados sólo por agua pura y al menos 30 minutos antes de ingerir el primer alimento, bebida u otra medicación del día. Otras bebidas (incluyendo el agua mineral), alimentos y algunos medicamentos es probable que reduzcan la absorción del alendronato (ver sección 4.5).

Para facilitar su liberación en el estómago y así reducir el riesgo de irritación (reacciones adversas) local y en el esófago (ver sección 4.4)

- Los comprimidos Alendronat HEXAL sólo deben ingerirse después de haberse levantado por la mañana y acompañados de un buen vaso de agua (no menos de 200 ml).
- Los comprimidos Alendronat HEXAL deben ingerirse enteros. Los comprimidos no deben masticarse, chuparse o dejar disolverse en la boca a fin de prevenir el riesgo de ulceración orofaríngea.

- Los pacientes no deben acostarse hasta después de la primera comida del día, la cual debe ser al menos 30 minutos después de tomar el comprimido.
- Los pacientes no deben acostarse en los 30 minutos posteriores a la toma de los comprimidos Alendronat HEXAL.
- Los comprimidos Alendronat HEXAL no deben tomarse a la hora de acostarse o antes de levantarse por la mañana.

Se debe administrar algún suplemento de calcio y vitamina D a los pacientes si la dieta no es adecuada (ver sección 4.4).

Uso en pacientes ancianos:

En los ensayos clínicos no se observaron diferencias relacionadas con la edad en cuanto a los perfiles de eficacia o seguridad del alendronato. Por consiguiente, no es necesario realizar ajustes de la dosis para pacientes ancianos.

Uso en caso de función renal deteriorada

No es necesario realizar ajustes de la dosis en pacientes con un índice de filtración glomerular (IFG) superior a 35 ml/min. El alendronato no se recomienda para pacientes con función renal deteriorada si el IFG es menor de 35 ml/min, dado que no existen datos experimentales sobre casos similares.

Uso en caso de función hepática deteriorada

No es necesario realizar ajustes de la dosis.

Uso en niños

Alendronat HEXAL no está recomendado para uso en niños debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Anomalías esofágicas y otros factores que retrasen el vaciado esofágico, como la estenosis o la acalasia.
- Incapacidad para permanecer de pie o sentado con la espalda recta durante un mínimo de 30 minutos.
- Hipocalcemia.

Ver también la sección 4.4.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El alendronato puede ocasionar la irritación local de la mucosa gastrointestinal superior. Debido al riesgo de empeoramiento de una enfermedad subyacente, se deben tomar todas las precauciones posibles si se administra alendronato a pacientes con problemas activos del tracto gastrointestinal superior, como disfagia, patología esofágica, gastritis, duodenitis o úlceras, así como en casos de enfermedad gastrointestinal grave reciente (durante el último año) como úlcera gástrica, hemorragia gastrointestinal activa o cirugía del tracto gastrointestinal superior que no sea piloroplastia (ver sección 4.3).

En pacientes que recibieron tratamiento con alendronato se han comunicado reacciones adversas esofágicas (en algunos casos graves y que requirieron hospitalización) como esofagitis, úlceras esofágicas o erosiones esofágicas, en raras ocasiones seguidas de estenosis del esófago. Por consiguiente, el médico debe permanecer alerta a cualquier signo o síntoma de posible reacción esofágica. Se debe indicar a los pacientes que dejen de tomar alendronato y soliciten atención médica si desarrollan síntomas de irritación esofágica, como disfagia, dolor al tragar, dolor retrosternal o la aparición o empeoramiento de pirosis.

Se cree que el riesgo de padecer reacciones adversas esofágicas es mayor en pacientes que no toman alendronato correctamente y/o continúan tomando alendronato después de desarrollar síntomas indicativos de una irritación esofágica. Es muy importante que se proporcionen instrucciones completas de administración al paciente y que éste las comprenda (ver sección 4.2). Se debe informar a los pacientes acerca de que los problemas esofágicos pueden aumentar si no siguen estas instrucciones.

Aunque no se ha observado un mayor riesgo en todos los ensayos clínicos, tras la comercialización de la preparación original se han comunicado casos raros de úlceras gástricas y duodenales, algunas de ellas graves y con complicaciones. No se puede descartar una relación causal (ver sección 4.8).

El alendronato no se recomienda para pacientes con función renal deteriorada si el IFG es menor de 35 ml/min (ver sección 4.2).

Deben considerarse otras causas de osteoporosis que no sean la deficiencia de estrógenos, el envejecimiento y el uso de glucocorticoides.

Antes de iniciar el tratamiento con alendronato debe corregirse la hipocalcemia (ver sección 4.3). También deben tratarse con efectividad otros trastornos del metabolismo mineral (como la deficiencia de vitamina D y el hipoparatiroidismo) antes del inicio del tratamiento con alendronato. En pacientes con estas afecciones, deben controlarse el calcio en suero y los síntomas de hipocalcemia durante el tratamiento con alendronato.

Se pueden dar reducciones del calcio y del fosfato en suero a causa de los efectos positivos del alendronato sobre el aumento de la mineralización ósea. Dichos efectos normalmente son suaves y asintomáticos. Sin embargo, en raros casos se ha observado una hipocalcemia sintomática que algunas veces ha llegado a ser grave y a menudo se ha dado en pacientes con afecciones que generaban una predisposición (p. ej. con hipoparatiroidismo, deficiencia de vitamina D y en casos de malabsorción de calcio).

Por consiguiente, resulta particularmente importante asegurar que los pacientes que toman glucocorticoides cuenten con una ingesta adecuada de calcio y de vitamina D.

En pacientes con cáncer sometidos a régimen de tratamiento que incluye bifosfonatos administrados principalmente por vía intravenosa, se ha notificado osteonecrosis del maxilar, generalmente asociada a extracciones dentarias y/o a infecciones locales (incluida la osteomielitis). Muchos de estos pacientes recibieron también quimioterapia y corticoesteroides. También se ha notificado osteonecrosis del maxilar en pacientes con osteoporosis sometidos a tratamiento de bifosfonatos orales.

En pacientes con factores de riesgo concomitantes (como, p. ej., el cáncer, la quimioterapia, radioterapia, corticoesteroides, higiene dental deficiente) debe considerarse una revisión dental con tratamiento odontológico preventivo adecuado antes del tratamiento con bifosfonatos.

A ser posible, estos pacientes deben evitar intervenciones dentales invasivas mientras estén recibiendo tratamiento con bifosfonatos. La cirugía dental puede empeorar el cuadro clínico en pacientes que desarrollen osteonecrosis del maxilar durante el tratamiento con bifosfonatos. No existen datos disponibles que sugieran que una interrupción del tratamiento con bifosfonatos reduzca el riesgo de osteonecrosis del maxilar en pacientes que requieran intervenciones dentales.

El juicio clínico del médico tratante debe orientar el plan de tratamiento de cada paciente, basándose en la valoración del beneficio/riesgo individual de cada paciente.

Se ha notificado ostealgia, artralgia, y/o mialgia en pacientes en tratamiento con bifosfonatos. Posteriormente a la comercialización, estos síntomas rara vez se vieron e/o incapacitaron al paciente (ver sección 4.8). El tiempo transcurrido desde el comienzo del tratamiento hasta la aparición de los síntomas varía desde un día hasta varios meses. La mayoría de los pacientes experimentó remisión de los síntomas tras suspender el tratamiento. Un subgrupo sufrió una recaída de los síntomas tras exponerse de nuevo al mismo medicamento o a otro bifosfonato.

Los comprimidos Alendronat HEXAL contienen lactosa. Los pacientes que padezcan los raros problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Si se toman al mismo tiempo, es probable que los alimentos y las bebidas (incluyendo el agua mineral), los suplementos de calcio, los antiácidos y algunos medicamentos orales afecten la absorción del alendronato. Por consiguiente, los pacientes deben esperar por lo menos 30 minutos después de tomar el alendronato antes de tomar cualquier otro medicamento oral (ver sección 4.2).

No cabe esperar otras interacciones con principios activos clínicamente significativas. A algunos pacientes incluidos en los ensayos clínicos se les administró estrógeno (por vía vaginal, transdérmica u oral) concomitantemente con el alendronato. No se relacionó ninguna reacción adversa con el tratamiento combinado.

No se han llevado a cabo estudios específicos de interacción, pero el alendronato se utilizó en ensayos clínicos de forma concomitante con cierto número de medicamentos de prescripción común sin que se observaran evidencias de interacciones clínicamente desfavorables.

4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de alendronato en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han revelado efectos sobre la formación del hueso en el feto a dosis elevadas. El alendronato administrado a ratas grávidas provocó distocia relacionada con hipocalcemia (ver sección 5.3). En vista de las indicaciones, el alendronato no debe utilizarse durante el embarazo.

No se sabe si el alendronato se excreta hacia la leche materna en humanos. En vista de las indicaciones, el alendronato no debe utilizarse en mujeres en fase de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Alendronat HEXAL sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8 Reacciones adversas

En dos estudios de tres años de diseño casi idéntico con mujeres posmenopáusicas (alendronato 10 mg: n = 196; placebo: n = 397) los perfiles globales de seguridad relativos al alendronato en dosis de 10 mg al día y de placebo resultaron similares.

Las reacciones adversas notificadas por los investigadores como posible, probable o indudablemente relacionadas con el principio activo se muestran más abajo si ocurrieron en $\geq 1\%$ de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento en el estudio de un año o en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con 10 mg al día de alendronato y con una incidencia mayor que la incidencia en pacientes tratados con placebo en los estudios de tres años.

	<i>Estudios de tres años</i>	
	<i>10 mg por día de alendronato (n = 196) %</i>	<i>Placebo (n = 397) %</i>
<i>Reacciones gastrointestinales</i>		
Dolor abdominal	6,6	4,8
Dispepsia	3,6	3,5
Regurgitaciones ácidas	2,0	4,3
Náuseas	3,6	4,0
Distensión abdominal	1,0	0,8
Estreñimiento	3,1	1,8
Diarrea	3,1	1,8
Disfagia	1,0	0,0
Flatulencia	2,6	0,5

	<i>Estudios de tres años</i>	
	<i>10 mg por día de alendronato (n = 196) %</i>	<i>Placebo (n = 397) %</i>
Gastritis	0,5	1,3
Úlcera gástrica	0,0	0,0
Úlcera esofágica	1,5	0,0
<i>Reacciones</i>		
<i>musculoesqueléticas</i>		
Dolor musculoesquelético (hueso, músculo o articulaciones)	4,1	2,5
Calambres musculares	0,0	1,0
<i>Reacciones neurológicas</i>		
Dolor de cabeza	2,6	1,5

También se han notificado las siguientes reacciones adversas en los ensayos clínicos y/o posteriormente a la comercialización:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$), no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): dolor de cabeza

Trastornos oculares:

Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): uveítis, escleritis, epiescleritis

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, diarrea, flatulencias, úlceras esofágicas*, disfagia*, distensión abdominal y regurgitaciones ácidas.

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): náuseas, vómitos, gastritis, esofagitis* erosiones esofágicas*, melena.

Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): estenosis del esófago*, ulceración orofaríngea*, PUB (perforaciones, úlceras y sangrados) gastrointestinales superiores, no pudiéndose descartar una relación causal.

Muy raros, no conocidas: en casos aislados se notificó perforación del esófago.

*Ver secciones 4.2 y 4.4

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy raros ($\leq 1/10.000$): se han observado casos aislados de reacciones cutáneas graves incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): dolor musculoesquelético (huesos, músculos o articulaciones)

Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): dolor musculoesquelético grave (huesos, músculos o articulaciones) (ver sección 4.4)

Frecuencia no conocida: osteonecrosis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): sarpullido, prurito, eritema.

Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): reacciones de hipersensibilidad incluyendo la urticaria y el angioedema.

Síntomas transitorios como en una reacción de fase aguda (mialgia, indisposición y, en raras ocasiones,

fiebre) normalmente relacionados con el inicio del tratamiento. Erupción cutánea con fotosensibilidad. Hipocalcemia sintomática, generalmente relacionada con afecciones que generan una predisposición (ver sección 4.4).

Posteriormente a la comercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas (frecuencia no conocida):

Trastornos del sistema nervioso:
mareo

Trastornos del oído y laberinto:
vértigo

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
astenia, edema periférico

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Se han notificado casos de osteonecrosis del maxilar en pacientes tratados con bifosfonatos. La mayoría de los informes conciernen a pacientes con cáncer, aunque también se han notificado casos de pacientes en tratamiento para la osteoporosis. La osteonecrosis del maxilar está generalmente relacionada con extracciones dentarias y/o infecciones locales (incluida la osteomielitis). Un diagnóstico de cáncer, la quimioterapia, radioterapia, los corticoesteroides y una higiene dental deficiente se consideran también como factores de riesgo (ver 4.4).

Hinchazón de las articulaciones.

Valores de laboratorio: en los ensayos clínicos, se observaron descensos en el valor de calcio y de fosfato en suero asintomáticos, suaves y transitorios en aprox. el 18% y 10% de los pacientes, respectivamente, que tomaban 10 mg/día de alendronato frente al 12% y 3%, respectivamente, de los que tomaban placebo. Sin embargo, la incidencia de las reducciones de calcio en suero a valores $<2,0$ mmol/l y de fosfato en suero a valores $\leq 0,65$ mmol/l resultó comparable en los dos grupos.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis oral, se puede dar hipocalcemia, hipofosfatemia y reacciones adversas gastrointestinales superiores, como malestar estomacal, pirosis, esofagitis, gastritis o úlcera. No se dispone de información específica referente a la sobredosis con alendronato. Se debe administrar leche o antiácidos para neutralizar el alendronato. Debido al riesgo de irritación esofágica, no debe provocarse el vómito y el paciente debe mantenerse en posición vertical.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: medicamentos para el tratamiento de enfermedades óseas, bifosfonatos.
Código ATC: M05BA04

El principio activo en los comprimidos Alendronat HEXAL, el alendronato sódico trihidratado, es un bifosfonato que inhibe la resorción ósea por los osteoclastos sin ningún efecto directo sobre la formación del hueso. Los estudios preclínicos han demostrado que existe una preferencia en la localización del alendronato en los lugares donde tiene lugar una resorción activa. La actividad osteoclástica se inhibe, pero la formación y el enlace de los osteoclastos no quedan afectados. El hueso formado durante el tratamiento con alendronato es de una calidad normal.

Las osteoporosis se define como la densidad mineral ósea (DMO) de la columna vertebral o la cadera 2,5 desviaciones estándar por debajo del valor medio de una población joven normal o como una fractura previa por fragilidad, independientemente de la densidad mineral ósea.

Los efectos del alendronato sobre la DMO y sobre la incidencia de fracturas en mujeres posmenopáusicas se estudió en dos estudios de eficacia inicial de diseño idéntico (n = 994) y en el *Ensayo sobre la intervención en las fracturas* (FIT, siglas de *Fracture Intervention Trial*: n = 6.459).

En los estudios de eficacia inicial, los incrementos de la DMO con 10 mg diarios de alendronato respecto al placebo pasados tres años fueron del 8,8%, 5,9% y 7,8% en la columna vertebral, el cuello femoral y el trocánter, respectivamente. La DMO total también aumentó significativamente. En los pacientes tratados con alendronato, la proporción que sufrió una o más fracturas vertebrales se redujo en un 48% (el 3,2% para el alendronato frente al 6,2% para el placebo). En las prolongaciones de dos años de estos estudios, la DMO en la columna vertebral y el trocánter continuó aumentando. Además, la DMO en el cuello femoral y el conjunto corporal se mantuvieron.

El estudio FIT incluyó dos ensayos controlados con placebo en los cuales el alendronato se administró de forma diaria (5 mg diarios durante dos años y 10 mg diario durante uno o dos años más).

- FIT 1: un estudio de tres años con 2.027 pacientes que mostraban al menos una fractura vertebral (compresión) en el momento de partida. En este estudio, la administración diaria de alendronato redujo la incidencia de ≥ 1 fractura vertebral nueva en un 47% (el 7,9% para el alendronato frente al 15,0% para el placebo). Además, se confirmó una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de las fracturas de cadera (el 1,1% frente al 2,2%, una reducción del 51%).
- FIT 2: un estudio de cuatro años con 4.432 pacientes que tenían una masa ósea reducida pero no habían sufrido ninguna fractura vertebral al inicio del estudio. En este estudio, en el análisis del subgrupo de mujeres osteoporóticas (el 37% de la población total que cumplía con la definición de osteoporosis que se da más arriba) se observó una diferencia significativa en la incidencia de fracturas de cadera (el 1,0% para el alendronato frente al 2,2% para el placebo, una reducción del 56%) y en la incidencia ≥ 1 de fractura vertebral (el 2,9% frente al 5,8%, una reducción del 50 %).

Osteoporosis en hombres con riesgo aumentado de fracturas

La eficacia de alendronato en una dosis de 10 mg una vez al día en hombres (de 31 a 87 años, edad media de 63 años, n = 241) con osteoporosis se evaluó en un estudio de dos años. Tras dos años de tratamiento con 10 mg/día de alendronato, la DMO aumentó en una media del 5,3% en la columna vertebral, del 2,6% en el cuello femoral, del 3,1% en el trocánter y del 1,6% para el esqueleto en conjunto, respecto al placebo ($p < 0,001$ para todos los puntos de medición). El efecto del alendronato sobre la DMO resultó independiente de la edad, la raza, la función gonadal, la DMO en el momento de partida o remodelación ósea en el momento de partida. La incidencia de nuevas fracturas vertebrales se evaluó como variable de seguridad. En un análisis retrospectivo (evaluado mediante radiografía cuantitativa) se registró una nueva fractura (el 0,8%) entre los pacientes tratados con alendronato, comparados con las 6 nuevas fracturas (el 7,1%) en el caso del placebo ($p = 0,017$). La reducción de la altura fue inferior tras el tratamiento con alendronato, respecto al placebo (-0,6 mm y -2,4 mm, respectivamente, $p = 0,02$). No se observaron efectos sobre las fracturas no vertebrales.

Osteoporosis inducida por glucocorticoides

El uso prolongado de esteroides a menudo se asocia con el desarrollo de osteoporosis acompañada de fracturas. Esto se da tanto en hombres como en mujeres de todas las edades. Se demostró la eficacia del tratamiento con 10 mg de alendronato y con 5 mg de alendronato una vez al día en hombres y mujeres tratados con esteroides (al menos 7,5 mg/día de prednisona o equivalente, mediana de la dosis 10 mg/día) en dos estudios de un año de diseño prácticamente idéntico. En estos estudios participó un total de 560 pacientes de entre 17 y 83 años. Se administraron a los pacientes suplementos de calcio y vitamina D. En comparación con el placebo, la DMO aumentó significativamente en la columna vertebral (el 2,41%), el cuello femoral (el 2,19%) y el trocánter (el 1,65%) en los pacientes tratados con 5 mg de alendronato una vez al día. Los aumentos de la DMO con la administración de 10 mg de alendronato una vez al día fueron los mismos que para 5 mg de alendronato una vez al día en todos los pacientes, a excepción de las mujeres

posmenopáusicas que no fueron tratadas con estrógeno. En estas mujeres, los aumentos (respecto al placebo) que se produjeron con la administración de 10 mg de alendronato una vez al día fueron superiores a los que se produjeron con la administración de 5 mg de alendronato una vez al día en la columna vertebral (el 4,11% frente al 1,56%) y el trocánter (el 2,84% frente al 1,67%). No ha podido establecerse el efecto del aumento de la densidad ósea sobre la prevención de las fracturas con la administración de 10 mg o de 5 mg de alendronato en la osteoporosis inducida por corticosteroides.

La administración de 10 mg y de 5 mg de alendronato resultó efectiva independientemente de la dosis o la duración de la utilización de esteroides. Además, la administración de 10 mg y de 5 mg de alendronato resultó efectiva independientemente de la edad (<65 años en comparación con ≥65 años), el sexo, la DMO en el momento de partida, la remodelación ósea en el momento de partida y la utilización concomitante de medicamentos de uso común. En los pacientes a quienes se administró alendronato en dosis de hasta 10 mg diarios y en los cuales se realizó una biopsia un año después, no se observaron signos de alteración del proceso de mineralización ósea.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Comparada con una dosis de referencia por vía intravenosa, la biodisponibilidad oral media del alendronato en mujeres fue del 0,64% para las dosis que iban desde los 5 mg hasta los 70 mg administrados tras ayuno nocturno y dos horas antes de un desayuno estandarizado. La biodisponibilidad disminuyó hasta un 0,46% y un 0,39% estimados cuando se administró el alendronato una hora o media hora antes de un desayuno estandarizado.

En estudios de osteoporosis, el alendronato resultó eficaz cuando se administró al menos 30 minutos antes de la primera comida o bebida del día. La biodisponibilidad resultó insignificante independientemente de si el alendronato se administraba junto con un desayuno estandarizado o hasta dos horas después de él. La administración concomitante del alendronato con café o jugo de naranja redujo la biodisponibilidad en aprox. el 60%. En personas sanas, la prednisolona oral (20 mg tres veces al día durante cinco días) no generó ningún cambio clínicamente significativo en la biodisponibilidad oral de alendronato (un incremento medio de entre el 20% y el 44%).

Distribución

Los estudios llevados a cabo en ratas muestran que el alendronato se distribuye inicialmente por los tejidos blandos tras la administración intravenosa de 1 mg/kg, pero a continuación se redistribuye rápidamente hacia el esqueleto o es excretado con la orina. El volumen medio de distribución en estado de equilibrio, exclusivo para el hueso, es al menos de 28 litros en humanos. Las concentraciones del principio activo en plasma tras la dosis terapéutica oral son demasiado bajas para la detección analítica (<5 ng/ml). El grado de unión proteica en el plasma humano es de aproximadamente el 78%.

Biotransformación

No existen evidencias de que el alendronato sea metabolizado en animales o humanos.

Eliminación

Tras una sola dosis intravenosa de (¹⁴C) alendronato, aproximadamente el 50% de la radioactividad fue excretada con la orina en 72 horas y alguna o ninguna radioactividad se detectó en las heces. Tras una sola dosis intravenosa de 10 mg, la depuración renal del alendronato fue de 71 ml/min y la depuración sistémica no superó los 200 ml/min. Las concentraciones en plasma cayeron en más del 95% en las 6 horas posteriores a la administración intravenosa. La semivida terminal en humanos se estima que supera los diez años, reflejando la liberación de alendronato a partir del esqueleto. El alendronato no se excreta a través de los sistemas de transporte ácido o básico del riñón en ratas y, por lo tanto, no se cree que interfiera con la excreción de otros principios activos realizada por dichos sistemas en humanos.

Características en los pacientes

Los estudios preclínicos demuestran que el principio activo que no se deposita en el hueso es rápidamente excretado con la orina. No se encontraron evidencias de saturación de la captación ósea tras la dosificación 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 del alendronato por medio del

riñón esté reducida en los pacientes con función renal deteriorada. Por consiguiente, se puede esperar una acumulación algo mayor de alendronato en hueso en los pacientes con función renal deteriorada (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios convencionales de toxicidad general, genotoxicidad y carcinogenicidad no mostraron riesgos especiales para los seres humanos. Los estudios llevados a cabo en ratas hembra mostraron que el tratamiento con alendronato durante la gestación se asociaba con distocia durante el parto, lo cual se relacionó con la hipocalcemia. Los estudios en los cuales se administraron a las ratas dosis elevadas mostraron una mayor incidencia de formación ósea fetal incompleta. Se desconoce la importancia de esto para el caso de los humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidratada
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se proporcionan en paquetes de tres blísters (PVC/PE/PVDC/AL).
14, 28, 56, 98, 112 comprimidos y 50 x 1 comprimido (dosis única).
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

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

{Día/mes/año}

[Para completar a nivel nacional]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{Mes/año}

[Para completar a nivel nacional]

ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alendronat HEXAL y nombres asociados (véase el Anexo I), 10 mg comprimidos
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Ácido alendrónico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un comprimido contiene 10 mg de ácido alendrónico (en forma de alendronato sódico trihidratado).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa. Consulte el prospecto para más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos
28 comprimidos
56 comprimidos
98 comprimidos
112 comprimidos
50 x 1 comprimido (dosis única)

5. FORMA FARMACÉUTICA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Por vía oral. Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Los comprimidos de Alendronat HEXAL se debe ingerir enteros.

Los comprimidos de Alendronat HEXAL se deben tomar con el estómago vacío, inmediatamente tras levantarse por la mañana, acompañados sólo por agua pura y al menos 30 minutos antes de ingerir el primer alimento, bebida u otra medicación del día.

No se acueste en los 30 minutos posteriores a la toma de Alendronat HEXAL.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
--

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

[Para completar a nivel nacional]

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Alendronat HEXAL

[Para completar a nivel nacional]

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS

PVC/PE/PVDC/AL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Alendronat HEXAL y nombres asociados (véase el Anexo I), 10 mg comprimidos
[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Ácido alendrónico

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD.

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Alendronat HEXAL y nombres asociados (véase el Anexo I) 10 mg comprimidos

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Ácido alendrónico

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Alendronat HEXAL y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Alendronat HEXAL
3. Cómo tomar Alendronat HEXAL
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Alendronat HEXAL
6. Información adicional

1. QUÉ ES ALENDRONAT HEXAL Y PARA QUÉ SE UTILIZA

El alendronato pertenece a un grupo de medicamentos no hormonales llamados bifosfonatos. El alendronato previene la pérdida de hueso y ayuda a su reconstitución. Reduce el riesgo de fractura de la columna vertebral y de la cadera.

Su médico le ha prescrito Alendronat HEXAL para el tratamiento de la **osteoporosis**. Alendronat HEXAL ha demostrado **reducir el riesgo de fractura de la columna vertebral y de la cadera en mujeres y fracturas de las vértebras** en hombres.

La osteoporosis consiste en un desgaste y debilitamiento de los huesos. Al principio, la osteoporosis es generalmente asintomática. Sin embargo, si no se procede a su tratamiento, puede provocar la fractura de huesos. A pesar de que éstas por lo general duelen, las fracturas de huesos de la columna vertebral pueden pasar desapercibidas hasta que generan la pérdida de altura. La fractura de los huesos se puede producir durante la actividad normal de cada día, como puede ser al levantar objetos, o derivada de accidentes menores que generalmente no romperían los huesos normales. La fractura de huesos suele ocurrir en la cadera, la columna vertebral o la muñeca, y puede producir no sólo dolor, sino también problemas considerables como la postura encorvada (cifosis torácica, joroba) y la pérdida de movilidad.

Junto con el tratamiento con Alendronat HEXAL, su médico puede sugerirle cambios en el estilo de vida para la mejora de su estado, como:

Dejar de fumar

Fumar parece aumentar el índice de pérdida de hueso y, por consiguiente, puede incrementar el riesgo de fractura de huesos.

Ejercicio

Como los músculos, los huesos requieren el ejercicio para mantenerse fuertes y sanos. Consulte a su médico antes de iniciar cualquier programa de ejercicios.

Consumo de una dieta equilibrada

El médico le aconsejará la dieta adecuada y le indicará los suplementos dietéticos que deba tomar.

2. ANTES DE TOMAR ALENDRONAT HEXAL

No tome Alendronat HEXAL

- si es alérgico (**hipersensible**) al alendronato sódico trihidratado o a cualquiera de los demás componentes de Alendronat HEXAL;
- si padece **algún tipo de problema esofágico** (esófago: el tubo que conecta la boca con el estómago) como puede ser su estrechamiento o dificultades en la deglución;
- si no puede **permanecer de pie o sentado con la espalda recta durante un mínimo de 30 minutos**;
- si el médico le ha indicado que tiene **un valor reducido de calcio en la sangre**.

Si piensa que se encuentra en cualquiera de estos casos, no tome los comprimidos. Consulte primero a su médico y siga sus indicaciones.

Tenga especial cuidado con Alendronat HEXAL

Informe a su médico

- si sufre **problemas renales**;
- si tiene algún tipo de **problemas para la deglución o digestivos**;
- si posee **niveles reducidos de calcio en la sangre**.

Se puede producir la irritación, la inflamación o la ulceración esofágicas (esófago: el tubo que conecta la boca con el estómago) a menudo con síntomas de dolor pectoral, pirosis o dificultad o dolor en la deglución, especialmente si los pacientes no beben un buen vaso de agua y/o si se acuestan antes de pasados 30 minutos desde haber tomado Alendronat HEXAL. Estos efectos adversos pueden empeorar si los pacientes continúan tomando Alendronat HEXAL después de que aparezcan los síntomas.

Antes de tomar Alendronat HEXAL comunique a su médico si padece o ha padecido dolor o inflamación de sus encías y/o mandíbula, si tiene una sensación de adormecimiento o pesadez de la mandíbula, o si ha perdido algún diente. Cualquiera de estas afecciones puede ser un síntoma de osteonecrosis (destrucción del tejido óseo). Comuníquelo al médico que le atiende si padece de cáncer o si sus dientes se encuentran en mal estado, puesto que tales situaciones representan factores de riesgo. Si se encuentra en tratamiento con un dentista o si va a someterse a cirugía dental, informe a su dentista de que está tomando Alendronat HEXAL.

No administrar Alendronat HEXAL a niños y adolescentes.

Toma de otros medicamentos

Es posible que los **suplementos de calcio**, los **antiácidos** y **algunos medicamentos orales** interfieran con la absorción de Alendronat HEXAL si se toman a la vez. Por consiguiente, es importante que siga los consejos que se proporcionan en la sección 3: “Cómo tomar Alendronat HEXAL”.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Toma de Alendronat HEXAL con los alimentos y bebidas

Es posible que los alimentos y las bebidas (incluyendo el agua mineral) reduzcan la eficacia de Alendronat HEXAL si se toman al mismo tiempo. Por consiguiente, es importante que siga los consejos que se proporcionan en la sección 3: “Cómo tomar Alendronat HEXAL”.

Embarazo y lactancia

No tome Alendronat HEXAL si está o piensa que puede estar embarazada.

No tome Alendronat HEXAL si está amamantando.

Conducción y uso de máquinas

Alendronat HEXAL no debe afectar a su capacidad para conducir o manejar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Alendronat HEXAL

Alendronat HEXAL contiene lactosa. Si el médico le ha indicado que sufre una intolerancia a algunos azúcares (como por ejemplo a la lactosa), póngase en contacto con él antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR ALENDRONAT HEXAL

Siga exactamente las instrucciones de administración de Alendronat HEXAL indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Tome un comprimido de Alendronate 10 mg una vez al día.

Siga cuidadosamente estas instrucciones para asegurar que se beneficia de Alendronat HEXAL.

Es muy importante seguir las instrucciones 1), 2), 3) y 4) para lograr que Alendronat HEXAL alcance el estómago rápidamente y reducir la posibilidad de irritación esofágica (esófago: el tubo que conecta la boca con el estómago).

1) Después de levantarse por la mañana y antes de tomar ningún alimento, bebida u otro medicamento, ingiera Alendronat HEXAL **acompañado por un buen vaso de agua pura** (no agua mineral) (no menos de 200 ml).

- No lo tome con agua mineral (con o sin gas).
- No lo tome con café o té.
- No lo tome con jugo o leche.

2) No mastique el comprimido ni lo deje disolver en la boca.

3) No se acueste: **manténgase en posición vertical (sentado, de pie o caminando) durante al menos 30 minutos** después de ingerir el comprimido. No se acueste hasta después de la primera comida del día.

4) No tome Alendronat HEXAL a la hora de acostarse o antes de levantarse por la mañana.

5) Si siente molestias o dolor tras la ingestión, así como dolor pectoral o la aparición o empeoramiento de pirosis, deje de tomar Alendronat HEXAL y póngase en contacto con su médico.

6) Después de ingerir Alendronat HEXAL, **espere al menos 30 minutos antes de tomar los primeros alimentos, bebida u otro medicamento del día, incluyendo los antiácidos, los suplementos de calcio y las vitaminas**. Alendronat HEXAL sólo resulta eficaz si se toma con el estómago vacío.

7) Es importante que continúe tomando Alendronat HEXAL mientras el médico le prescriba el medicamento. Alendronat HEXAL puede tratar la osteoporosis sólo si continúa tomando los comprimidos.

Si Vd. toma más Alendronat HEXAL del que debiera

Si toma demasiados comprimidos por error, beba un buen vaso de leche y póngase en contacto inmediatamente con su médico. No se obligue a vomitar y no se acueste.

Si olvidó tomar Alendronat HEXAL

Si olvida tomar una dosis, simplemente tome un comprimido la mañana siguiente. No tome dos comprimidos el mismo día. Vuelva a tomar un comprimido diario.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Alendronat HEXAL puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Los términos siguientes se utilizan para describir con qué frecuencia se han observado los efectos adversos.

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ - $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ - $< 1/100$

Raros: $\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$

Muy raros: $< 1/10.000$, no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Frecuentes:

dolor de cabeza;

dolor abdominal;

sensación desagradable en el estómago o necesidad de eructar después de comer;

estreñimiento;

sensación de estómago lleno o hinchado;

diarrea;

flatulencia;

pirosis;

dificultades en la deglución;

dolor al deglutir;

ulceración esofágica (esófago: el tubo que conecta la boca con el estómago) que puede generar dolor pectoral, pirosis o dificultad o dolor en la deglución;

dolor óseo, muscular y/o articular.

Poco frecuentes:

náuseas;

vómitos;

irritación o inflamación esofágicas (esófago: el tubo que conecta la boca con el estómago) o del estómago;

deposiciones negras o alquitranadas;

sarpullido;

picazón;

enrojecimiento de la piel.

Raros:

visión borrosa, dolor o enrojecimiento de los ojos;

estrechamiento esofágico (esófago: el tubo que conecta la boca con el estómago);

úlceras bucales cuando se han masticado o chupado los comprimidos;

úlceras de estómago o pépticas (a veces graves o sangrantes) aunque no es seguro que sean causadas por Alendronat HEXAL;

dolor óseo, muscular y/o articular grave;

sarpullido empeorado por la luz solar, síntomas transitorios de tipo gripal, como músculos doloridos,

sensación general de malestar y a veces con fiebre normalmente al inicio del tratamiento;

reacciones de hipersensibilidad incluyendo la urticaria y el angioedema;

síntomas propios de los niveles bajos de calcio en sangre, incluyendo calambres musculares o espasmos y/o la sensación de hormigueo en los dedos o alrededor de la boca.

Muy raros:

reacciones graves de la piel;

en casos aislados se comunicó perforación del esófago (esófago: el tubo que conecta la boca con el estómago).

Posteriormente a la comercialización se han comunicado las siguientes reacciones adversas (frecuencia no conocida):

mareo;
hinchazón en las manos o piernas;
falta o pérdida de fuerza;
osteonecrosis (destrucción del tejido óseo);
hinchazón de las articulaciones.

Será de gran ayuda si Vd. toma nota de los efectos que ha experimentado, cuándo se han iniciado y cuánto han durado.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE ALENDRONAT HEXAL

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Alendronat HEXAL después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Alendronat HEXAL

El principio activo es alendronato sódico trihidratado. Cada comprimido contiene 10 mg de ácido alendrónico en forma de alendronato sódico trihidratado.

Los demás componentes son celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Alendronat HEXAL está disponible como comprimidos blancos a blanquecinos con forma de cápsula que llevan grabado "AN 10" en un lado y el logotipo "Arrow" en el otro.

Los comprimidos se dispensan en paquetes de tres blísters (PVC/PE/PVDC/AL) que contienen 14, 28, 56, 98, 112 comprimidos o 50 x 1 comprimido (dosis única).

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:

Suecia	Alendronat HEXAL
Alemania	Alendron-HEXAL
Polonia	AlendroHEXAL 10
Bélgica	Alendronate Sandoz
Dinamarca	Alendonicht
Grecia	Forosa

Este prospecto fue aprobado en {Mes/año}.
[Para completar a nivel nacional]