

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido Alendrónico Semanal Mylan 70 mg comprimidos EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene el equivalente de 70 mg de ácido alendrónico como 91,37 mg de alendronato sódico.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 158,88 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos biconvexos, marcados con “AD70” en un lado y “G” en el otro.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Ácido Alendrónico está indicado en adulto para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Ácido Alendrónico Semanal Mylan reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis recomendada es de un comprimido de 70 mg una vez a la semana. No se ha establecido una duración óptima del tratamiento con bisfosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente considerando los beneficios y riesgos potenciales del medicamento para cada paciente de forma individualizada, sobre todo tras 5 o más años de uso.

##### *Personas de edad avanzada*

En estudios clínicos, no hubo diferencias relacionadas con la edad en los perfiles de eficacia o seguridad de alendronato. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada.

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina mayor de 35 ml/min. Debido a la falta de experiencia, alendronato no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal en las que el aclaramiento de creatinina sea menor de 35 ml/min.

##### *Población pediátrica*

No se recomienda el uso de alendronato sódico en niños ni en adolescentes (menores de 18 años) debido a los datos insuficientes sobre su seguridad y eficacia en enfermedades asociadas con osteoporosis pediátrica (ver sección 5.1).

Este medicamento no se ha investigado en el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

## Forma de administración

Vía oral.

*Para permitir la adecuada absorción de alendronato:*

El comprimido se debe tomar como mínimo media hora antes de la primera comida, bebida o medicamento del día, con agua del grifo únicamente. Otras bebidas (incluida el agua mineral), los alimentos y algunos medicamentos pueden reducir la absorción de alendronato (ver sección 4.5).

*Para facilitar la llegada al estómago y, por tanto, reducir la posible irritación local y esofágica/reacciones adversas (ver sección 4.4):*

- Este medicamento solo se debe tomar en el momento de levantarse por la mañana, tragándolo con un vaso lleno de agua (no menos de 200 ml).
- Las pacientes solo deben tragar entero el comprimido de ácido alendrónico semanal. Las pacientes no deben machacar ni masticar el comprimido, ni permitir que se disuelva en la boca, debido al peligro potencial de ulceración orofaríngea.
- Las pacientes no se deben tumbar hasta después de su primera comida del día, la cual debe ser al menos 30 minutos después de tomar el comprimido.
- Después de tomar el comprimido, la paciente no se deberá tumbar hasta que hayan transcurrido al menos 30 minutos.
- No se debe tomar ácido alendrónico al acostarse ni antes de levantarse por la mañana.

Las pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D si su ingestión con la dieta es inadecuada (ver sección 4.4).

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Anormalidades esofágicas y otros factores que retrasan el vaciamiento esofágico, como las estenosis o la acalasia.
- Imposibilidad de permanecer en posición sentada erguida o en bipedestación durante al menos 30 minutos.
- Hipocalcemia.
- Ver también sección 4.4

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Reacciones adversas del tracto gastrointestinal superior

Alendronato puede producir irritación local de la mucosa de la parte superior del aparato digestivo. Debido al potencial de empeoramiento de enfermedades subyacentes, alendronato se debe administrar con precaución a las pacientes con trastornos activos de la parte superior del aparato digestivo como disfagia, enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis, úlceras o con una historia reciente (durante el año anterior) de enfermedad gastrointestinal grave como úlcera péptica, o hemorragia gastrointestinal activa, o cirugía del tracto gastrointestinal superior distinta de la piloroplastia (ver sección 4.3). En pacientes con esófago de Barrett diagnosticado, el médico debe tener en cuenta los beneficios y riesgos potenciales de alendronato para cada paciente de forma individual.

En pacientes tratadas con alendronato se han descrito efectos esofágicos (algunas veces graves y que requirieron hospitalización), como esofagitis, úlceras y erosiones esofágicas, raramente seguidas de estenosis esofágica. Por tanto, los médicos deben vigilar la posible aparición de signos o síntomas que sugieran una posible reacción esofágica, y se debe instruir a las pacientes para que interrumpan la toma de alendronato y acudan de inmediato al médico si desarrollan síntomas de irritación esofágica, como disfagia, dolor al tragar o dolor retrosternal, aparición o empeoramiento de la pirosis.

El riesgo de efectos esofágicos indeseables graves parece ser mayor en las pacientes que toman alendronato inadecuadamente y/o que siguen tomando alendronato después de desarrollar síntomas que sugieran

irritación esofágica. Es muy importante que la paciente reciba y entienda las instrucciones completas de posología (ver sección 4.2). Se debe informar a la paciente que el incumplimiento de estas instrucciones puede aumentar su riesgo de problemas esofágicos.

A pesar de que en los extensos ensayos clínicos no se ha observado incremento de riesgo, ha habido raramente notificaciones (postcomercialización) de úlceras gástricas y duodenales, algunas graves y con complicaciones.

#### Osteonecrosis mandibular

Se ha comunicado osteonecrosis mandibular, normalmente asociada a extracción dental y/o a infección local (incluyendo osteomielitis), en pacientes con cáncer que estaban recibiendo regímenes de tratamiento que incluyen principalmente bisfosfonatos administrados por vía intravenosa. La mayoría de estas pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticosteroides. Se ha comunicado también osteonecrosis mandibular en pacientes con osteoporosis que estaban recibiendo bisfosfonatos por vía oral.

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

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

En pacientes con una situación dental deficiente, antes de empezar el tratamiento con bisfosfonatos orales, se debe considerar realizar una revisión dental con un tratamiento odontológico preventivo adecuado.

Mientras estén en tratamiento, estas pacientes deben evitar, si es posible, las intervenciones quirúrgicas dentales invasivas. En las pacientes que desarrollen osteonecrosis mandibular mientras están en tratamiento con bisfosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar este problema. Para las pacientes que requieran intervenciones quirúrgicas dentales, no hay datos disponibles que sugieran si la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis mandibular.

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

Durante el tratamiento con bisfosfonatos, se debe animar a todas las pacientes a que mantengan una buena higiene oral, a que reciban revisiones dentales rutinarias y a que comuniquen cualquier síntoma oral, como movilidad dental, dolor o inflamación.

#### Osteonecrosis del conducto auditivo externo

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bisfosfonatos, principalmente asociado con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia; existen también factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bisfosfonatos y presentan síntomas auditivos como dolor o secreción, o infecciones de oído crónicas.

#### Dolor musculoesquelético

Se ha comunicado dolor óseo, articular y/o muscular en pacientes en tratamiento con bisfosfonatos. En la experiencia después de la comercialización, estos síntomas raramente han sido graves y/o incapacitantes (ver sección 4.8). El tiempo hasta la aparición de los síntomas varía desde un día hasta varios meses después de empezar el tratamiento. La mayoría de las pacientes presentaron alivio de los síntomas después de interrumpir el fármaco. Un subgrupo presentó recurrencia de los síntomas al reexponerse al mismo fármaco o a otro bisfosfonato.

#### Fracturas atípicas del fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor, hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunas pacientes tienen dolor en el muslo o en la ingle, a menudo asociado con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas o meses antes de que se presente la fractura femoral completa. Las fracturas son generalmente bilaterales, por lo tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en las pacientes tratadas con bisfosfonatos que han tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio/riesgo, en aquellas pacientes en las que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

Durante el tratamiento con bisfosfonatos se debe advertir a las pacientes que notifiquen cualquier dolor en muslo, cadera o ingle. En cualquier paciente que presente dichos síntomas se debe valorar si existe una fractura de fémur incompleta.

#### Reacciones cutáneas

En la experiencia después de la comercialización, se han notificado casos raros de reacciones cutáneas graves incluido síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

#### Olvido de una dosis

Se debe instruir a las pacientes para que, si se olvidan una dosis de alendronato, tomen un solo comprimido a la mañana siguiente de recordarlo. No deben tomar dos comprimidos en el mismo día, sino que han de seguir tomando un comprimido una vez a la semana, en el mismo día originalmente fijado.

#### Insuficiencia renal

No se recomienda alendronato en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina inferior a 35 ml/min (ver sección 4.2).

#### Metabolismo ósea y mineral

Se deben considerar otras causas de osteoporosis además de la deficiencia de estrógenos y el envejecimiento.

Antes de comenzar el tratamiento con alendronato se debe corregir la hipocalcemia (ver sección 4.3). Asimismo, se deben de tratar de forma eficaz otras alteraciones que afecten al metabolismo mineral (como la deficiencia de vitamina D e hipoparatiroidismo). En pacientes con estas alteraciones, se debe vigilar el calcio sérico y los síntomas de hipocalcemia durante el tratamiento con alendronato.

Debido a los efectos positivos de alendronato al aumentar el mineral óseo, pueden producirse descensos del calcio y fosfato en suero, en particular, en pacientes que están tomando glucocorticoides en las que la absorción de calcio puede estar reducida. Estos, normalmente, son pequeños y asintomáticos. Sin embargo, se han notificado casos raros de hipocalcemia sintomática, que ocasionalmente han sido graves, apareciendo, a menudo, en pacientes con factores predisponentes (p. ej., hipoparatiroidismo, deficiencia de vitamina D y malabsorción de calcio). Es, especialmente, importante asegurar la adecuada ingestión de calcio y de vitamina D en pacientes que están recibiendo glucocorticoides.

#### Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Las pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### 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), los suplementos de calcio, los antiácidos y otros medicamentos orales interfieran la absorción de alendronato. Por tanto, las pacientes deben esperar como mínimo media hora después de tomar alendronato antes de ingerir cualquier otro medicamento oral (ver secciones 4.2 y 5.2).

No es de esperar ninguna otra interacción de importancia clínica con medicamentos. En estudios clínicos, algunas mujeres recibieron estrógenos (intravaginales, transdérmicos u orales) durante la administración de alendronato. No se descubrieron experiencias indeseables atribuibles al uso simultáneo de estas medicaciones.

Debido a que el uso de AINEs se asocia con irritación gastrointestinal, se recomienda precaución durante el uso concomitante con alendronato.

Aunque no se realizaron estudios de interacción específicos, en los ensayos clínicos alendronato se utilizó de forma concomitante con una amplia gama de medicamentos prescritos con frecuencia sin que se observaran evidencias de interacciones clínicas adversas.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Alendronato no debe utilizarse durante el embarazo. No hay datos, o estos son limitados, relativos al uso de alendronato en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Alendronato administrado durante el embarazo en ratas causó distocia relacionada con hipocalcemia (ver sección 5.3).

##### Lactancia

No se sabe si alendronato se excreta en la leche humana. Dada la indicación, alendronato no debe usarse en mujeres durante la lactancia.

##### Fertilidad

Los bisfosfonatos se incorporan a la matriz ósea y se liberan de ella gradualmente durante un periodo de años. La cantidad de bisfosfonato incorporado en hueso adulto y, por lo tanto, la cantidad disponible para su liberación a la circulación sistémica, está directamente relacionada con la dosis y la duración del uso de bisfosfonatos (ver sección 5.2). No hay datos sobre el riesgo fetal en humanos. Sin embargo, existe un riesgo teórico de daño fetal, predominantemente esquelético, si una mujer se queda embarazada tras completar un curso de tratamiento con bisfosfonatos. No se ha estudiado el impacto sobre el riesgo que tienen variables como el tiempo entre la interrupción de la terapia con bisfosfonatos hasta la concepción, el bisfosfonato concreto utilizado y la vía de administración (intravenosa *versus* oral).

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia directa de alendronato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Sin embargo, ciertas reacciones adversas que se han comunicado con alendronato pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas en algunas pacientes. Las respuestas individuales a alendronato pueden variar (ver sección 4.8).

#### 4.8. Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

En un estudio de un año de duración en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, el perfil de seguridad global de alendronato 70 mg (n=519) y alendronato 10 mg/día (n=370) fue similar.

En dos estudios de tres años de duración con un diseño prácticamente idéntico, el perfil de seguridad global de alendronato 10 mg/día y placebo en mujeres postmenopáusicas (alendronato 10 mg: n=196, placebo: n=397) fue similar.

A continuación se presentan las experiencias adversas notificadas por los investigadores como posible, probable o definitivamente relacionadas con el fármaco, producidas 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 las que recibieron placebo en los estudios de tres años:

	Estudio de un año		Estudios de tres años	
	Alendronato 70 mg (n = 519) %	Alendronato 10 mg/día (n = 370) %	Alendronato 10 mg/día (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
<i>Gastrointestinales</i>				
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
<i>Musculoesqueléticas</i>				
dolor musculoesquelético (óseo, muscular o articular)	2,9	3,2	4,1	2,5
calambres musculares	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Neurológicas</i>				
cefalea	0,4	0,3	2,6	1,5

##### Tabla de reacciones adversas

Durante los estudios clínicos y/o después de la comercialización, también se han notificado las siguientes reacciones adversas:

Las definiciones de frecuencias son: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$  incluyendo casos aislados).

Sistema de Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
<b>Trastornos del sistema inmunológico:</b>	Raras	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria y angioedema

<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</b>	Raras	Hipocalcemia sintomática, a menudo asociada con factores predisponentes <sup>§</sup>
<b>Trastornos del sistema nervioso:</b>	Frecuentes	Cefalea, mareo <sup>†</sup>
	Poco frecuentes	Disgeusia <sup>†</sup>
<b>Trastornos oculares:</b>	Poco frecuentes	Inflamación ocular (uveitis, escleritis, episcleritis)
<b>Trastornos del oído y del laberinto:</b>	Frecuentes	Vértigo <sup>†</sup>
	Muy raras	Osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos)
<b>Trastornos gastrointestinales:</b>	Frecuentes	Dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, diarrea, flatulencia, úlcera esofágica*, disfagia*, distensión abdominal, regurgitación ácida.
	Poco frecuentes	Náusea, vómitos, gastritis, esofagitis*, erosiones esofágicas*, melena <sup>†</sup>
	Raras	Constricción esofágica*, ulceración orofaríngea*, PUSs (perforación, úlceras, sangrado) gastrointestinales superiores <sup>§</sup>
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:</b>	Frecuentes	Alopecia <sup>†</sup> , prurito <sup>†</sup>
	Poco frecuentes	Erupción, eritema.
	Raras	Erupción con fotosensibilidad, reacciones graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica <sup>‡</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo:</b>	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético (óseo, muscular o articular) en ocasiones grave <sup>†§</sup>
	Frecuentes	Hinchazón articular <sup>†</sup>
	Raras	Osteonecrosis mandibular <sup>‡§</sup> , fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos) <sup>‡</sup>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</b>	Frecuentes	Astenia <sup>†</sup> , edema periférico <sup>†</sup>
	Poco frecuentes	Síntomas transitorios propios de una respuesta de fase aguda (mialgia, malestar y, raramente, fiebre), típicamente asociados con el inicio del tratamiento <sup>†</sup>
<sup>§</sup> Ver sección 4.4 <sup>†</sup> La frecuencia en los ensayos clínicos fue similar en el grupo con medicamento y en el grupo con placebo. <sup>*</sup> Ver secciones 4.2 y 4.4 <sup>‡</sup> Esta reacción adversa se identificó durante la vigilancia después de la comercialización. La frecuencia de rara se estimó en base a los ensayos clínicos relevantes. <sup>‡</sup> Identificada durante la experiencia postcomercialización.		

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9. Sobredosis**

##### Síntomas

A consecuencia de la sobredosis oral pueden aparecer hipocalcemia, hipofosfatemia y acontecimientos adversos gastrointestinales superiores como dolor de estómago, pirosis, esofagitis, gastritis o úlcera.

### Tratamiento

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con alendronato. Se deben administrar leche o antiácidos para unir alendronato. Dado el riesgo de irritación esofágica, no se debe inducir el vómito y la paciente debe mantenerse en posición erguida.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

*Grupo farmacoterapéutico:* Bisfosfonato, para el tratamiento de enfermedades óseas, código ATC: M05B A04

#### Mecanismo de acción

Alendronato sódico trihidrato, es un bisfosfonato que inhibe la resorción ósea osteoclástica sin efecto directo sobre la formación de hueso. Los estudios preclínicos han demostrado localización preferente de alendronato en sitios de resorción activa. La actividad de los osteoclastos se inhibe, pero el reclutamiento o fijación de los osteoclastos no se ve afectado. El hueso formado durante la terapia con alendronato es de calidad normal.

#### Eficacia clínica y seguridad

*Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas*

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

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

En estudios iniciales de eficacia, los aumentos en la densidad mineral ósea (DMO) media con alendronato 10 mg/día, con respecto a placebo, a los tres años fueron del 8,8%, 5,9% y 7,8% en la columna, cuello femoral y trocánter, respectivamente. La DMO corporal total también aumentó significativamente. Se produjo una reducción del 48% (alendronato 3,2% frente a placebo 6,2%) en la proporción de pacientes tratadas con alendronato que presentaron una o más fracturas vertebrales con respecto a las tratadas con placebo. En la prolongación de dos años de estos estudios, la DMO en la columna y el trocánter continuó aumentando y se mantuvo en el cuello femoral y en todo el cuerpo.

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

- FIT 1: Un estudio de tres años en 2.027 pacientes con, al menos, una fractura vertebral (compresión) en condiciones basales. En este estudio, alendronato diario redujo la incidencia de  $\geq 1$  nueva fractura vertebral en un 47% (alendronato 7,9% frente a placebo 15,0%). Además, se encontró una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de fracturas de cadera (1,1% frente a 2,2%, una reducción



del 51%).

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

#### Hallazgos de laboratorio

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

#### Población pediátrica

Alendronato sódico se ha estudiado en un número pequeño de pacientes menores de 18 años de edad con osteogénesis imperfecta. Los resultados son insuficientes para apoyar el uso de alendronato sódico en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta.

#### Mecanismo de acción

#### Efectos farmacodinámicos

#### Eficacia clínica y seguridad

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

En relación con una dosis de referencia intravenosa, la biodisponibilidad oral media de alendronato en mujeres fue del 0,64% para una dosis que osciló entre 5 y 70 mg cuando se administró después del ayuno nocturno y dos horas antes de un desayuno normalizado. La biodisponibilidad disminuyó de forma similar hasta un valor estimado del 0,46% y 0,39% cuando alendronato se administró una hora o media hora antes de un desayuno normalizado. En los estudios de osteoporosis, alendronato fue efectivo cuando se administró al menos 30 minutos antes de la primera comida o bebida del día.

La biodisponibilidad era insignificante si alendronato se administraba con un desayuno normalizado o hasta dos horas después de éste. La administración simultánea de alendronato y café o zumo de naranja redujo la biodisponibilidad aproximadamente en un 60%.

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

## Distribución

Los estudios efectuados en ratas demuestran que alendronato se distribuye transitoriamente por los tejidos blandos después de la administración intravenosa de 1 mg/kg, pero a continuación se redistribuye rápidamente hacia el hueso o se excreta por la orina. El volumen de distribución medio en el estado de equilibrio, a excepción del hueso, es como mínimo de 28 litros en el hombre. Las concentraciones plasmáticas del fármaco tras la administración de una dosis terapéutica por vía oral son demasiado bajas para poder detectarlas mediante análisis (<5 ng/ml). La fijación a proteínas en el plasma humano es aproximadamente de un 78%.

## Metabolismo o Biotransformación

No hay datos evidentes de que alendronato se metabolice en los animales o en el hombre.

## Eliminación

Después de administrar una dosis única de [<sup>14</sup>C] alendronato por vía intravenosa, se excretó aproximadamente el 50% de la radiactividad en orina durante las primeras 72 horas y la recuperación de radiactividad fue mínima o nula en heces. Tras una dosis única de 10 mg por vía intravenosa, el aclaramiento renal de alendronato fue de 71 ml/min y el aclaramiento sistémico no excedió los 200 ml/min. Las concentraciones plasmáticas disminuyeron más de un 95% durante las primeras 6 horas tras la administración intravenosa. Se estima que la semivida terminal en el hombre supera los 10 años, lo que refleja la liberación de alendronato desde el esqueleto. Alendronato no se excreta mediante los sistemas de transporte ácidos o básicos del riñón en las ratas y, por tanto, no se piensa que interfiera la excreción de otros medicamentos por la eliminación mediante estos sistemas en el hombre.

## Insuficiencia renal

Los estudios preclínicos muestran que el fármaco que no se deposita en el hueso se excreta rápidamente en orina. No se hallaron datos de saturación de la captación ósea tras el tratamiento crónico con dosis intravenosas acumulativas de hasta 35 mg/kg en animales. Aunque no se dispone de información clínica, es probable que, como en los animales, la eliminación de alendronato por vía renal esté reducida en las pacientes con insuficiencia renal. Así, cabe esperar una acumulación mayor en el hueso de las 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 seres humanos, según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los estudios en ratas han mostrado que el tratamiento con alendronato durante el embarazo se asoció con distocia en madres lactantes durante el parto, lo cual se relacionó con hipocalcemia. En los estudios, ratas a las que se administraron dosis altas mostraron una incidencia aumentada de osificación fetal incompleta. Se desconoce la relevancia en humanos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina E460  
Povidona E1201  
Croscarmelosa de sodio E468  
Estearato de magnesio E407b  
Agua purificada

## **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Ninguna precaución especial de conservación.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blísteres de PVC/Aluminio.  
Envase conteniendo 4 comprimidos.

## **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.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Mylan Pharmaceuticals, S.L.  
C/ Plom, 2-4, 5ª planta  
08038 – Barcelona  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

67309

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

Fecha de la primera autorización: 02/diciembre/2005  
Fecha de la última renovación: 01/septiembre/2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

05/2018