

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ácido alendrónico semanal MABO 70 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 70 mg de ácido alendrónico (como alendronato sódico trihidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

Los comprimidos son biconvexos, redondos, blancos o casi blancos.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

Ácido alendrónico reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis recomendada es un comprimido de 70 mg por semana.

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bisfosfonatos para la osteoporosis.

La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente considerando los beneficios y riesgos potenciales de **Ácido alendrónico semanal MABO 70 mg** para cada paciente de forma individualizada, sobre todo tras 5 o más años de uso.

##### Personas de edad avanzada

En los 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.

##### 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 ha establecido la seguridad y eficacia del ácido alendrónico semanal en niños ni en adolescentes (menores de 18 años). Este medicamento no se debe utilizar en niños ni en adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles para ácido alendrónico en la población pediátrica están descritos en la sección 5.1

##### Forma de administración

Vía oral

Para obtener una buena absorción del ácido alendrónico:

**Ácido alendrónico semanal MABO 70 mg** se debe tomar con el estómago vacío nada más levantarse con agua del grifo, como mínimo media hora antes de la primera comida, bebida u otra medicación del día. Otras bebidas (incluida el agua mineral), los alimentos y algunos medicamentos pueden reducir la absorción de ácido alendrónico (ver sección 4.5).

Para facilitar la llegada al estómago y, por lo tanto, reducir el riesgo de irritación/ reacciones adversas locales y esofágicas (ver sección 4.4):

- **Ácido alendrónico semanal MABO 70 mg** sólo debe tomarse en el momento de levantarse por la mañana con un vaso lleno de agua (no menos de 200 ml).
- Los comprimidos de **Ácido alendrónico semanal MABO 70 mg** deben tomarse enteros. Los comprimidos no se deben masticar, chupar o permitir que se disuelvan en la boca debido al peligro potencial de ulceración orofaríngea.
- Después de tomar **Ácido alendrónico semanal MABO 70 mg**, la paciente no debe tumbarse 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 deberá acostarse hasta que hayan transcurrido al menos 30 minutos.
- No se debe tomar **Ácido alendrónico semanal MABO 70 mg** al acostarse ni antes de levantarse por la mañana.

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

**Ácido alendrónico semanal MABO 70 mg** no ha sido estudiado para el tratamiento de osteoporosis inducida por glucocorticoides.

### 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ácido alendrónico, otros bisfosfonatos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Anomalías 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

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ácido alendrónico puede producir irritación local de la mucosa del aparato digestivo superior.

Debido al riesgo de empeoramiento de enfermedades subyacentes, el ácido alendrónico debe administrarse con precaución a las pacientes con trastornos activos del aparato digestivo superior como disfagia, enfermedades esofágicas, gastritis, duodenitis o úlceras, o en caso de enfermedades gastrointestinales graves recientes (durante el último año) como úlcera gástrica, sangrado gastrointestinal o cirugía del aparato gastrointestinal superior con excepción de la piloroplastia (ver sección 4.3).

En pacientes tratados con ácido alendrónico se han descrito efectos adversos esofágicos (algunas veces graves y que requirieron hospitalización), como esofagitis, úlceras o 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 debe instruirse a las pacientes para que interrumpen la toma de ácido alendrónico y acudan de inmediato al médico si desarrollan síntomas de irritación esofágica, como disfagia, dolor al tragar, dolor retrosternal, o aparición o empeoramiento de la pirosis.

El riesgo de efectos adversos esofágicos graves parece ser mayor en las pacientes que toman ácido alendrónico inadecuadamente y/o que continúan tomando ácido alendrónico después de presentar síntomas que sugieren 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 de 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, han existido raramente notificaciones postcomercialización de úlceras gástricas y duodenales, algunas graves y con complicaciones. No se puede excluir una relación causal (ver sección 4.8).

En pacientes con esófago de Barrett diagnosticado, el médico debe tener en cuenta los beneficios y riesgos potenciales del ácido alendrónico para cada paciente de forma individual.

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

Debe considerarse un examen dental con una odontología preventiva apropiada antes del tratamiento con bisfosfonatos en pacientes con factores de riesgo concomitantes (por ejemplo cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, escasa higiene bucal, fumadores). A ser posible estos pacientes deberán evitar procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento.

Los pacientes que desarrollen osteonecrosis de mandíbula mientras están siendo tratados con bisfosfonatos, pueden ver exacerbada esa condición si sufren cirugía dental. Para pacientes que requieran procedimientos dentales, no hay datos disponibles para sugerir si la interrupción de tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula. El juicio clínico de médico debe guiar el plan de actuación de cada paciente, basado en la valoración individual beneficio/riesgo.

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

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bisfosfonatos, principalmente en pacientes en tratamiento prolongado para la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier parte a lo largo del fémur, desde justo debajo del trocánter menor hasta justo por encima de la cresta supracondílea. Estas fracturas se producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y algunos pacientes tienen dolor en el muslo o en la ingle, a menudo asociado con imágenes características de fracturas por sobrecarga, semanas a meses antes de que se presente la fractura femoral completa. Las fracturas son generalmente bilaterales; por lo tanto, el fémur del lado opuesto debe ser examinado en los pacientes tratados con bisfosfonatos que hayan tenido una fractura de la diáfisis femoral. También se ha notificado un bajo índice de consolidación de estas fracturas. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos, valorando de forma individualizada el balance beneficio/riesgo, en aquellos pacientes en los que exista sospecha de fractura atípica de fémur pendiente de evaluación.

Durante el tratamiento con bisfosfonatos debe advertirse a los pacientes que notifiquen cualquier dolor en el muslo, cadera o ingle. En cualquier paciente que presente dichos síntomas deberá valorarse si existe una fractura de fémur incompleta.

Debe instruirse a la paciente para que, si olvida tomar una dosis de Ácido alendrónico semanal MABO 70 mg, tome un solo comprimido a la mañana siguiente de recordarlo. La paciente no debe tomar dos comprimidos durante el mismo día, sino que ha de seguir tomando un comprimido a la semana, el día de la semana que escoja originalmente.

Ácido alendrónico no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular <35 ml/min) (ver sección 4.2).

Hay que considerar otras causas de osteoporosis distintas de la deficiencia de estrógenos y envejecimiento.

Antes de iniciar el tratamiento con ácido alendrónico debe corregirse la hipocalcemia (ver sección 4.3). Asimismo deberían tratarse eficazmente otros trastornos del metabolismo mineral (como deficiencia de la vitamina D e hipoparatiroidismo). En estos pacientes, durante el tratamiento con ácido alendrónico, se deberán monitorizar los niveles de calcio sérico y los síntomas de hipocalcemia.

A causa de los efectos positivos del ácido alendrónico sobre el incremento de la mineralización de los huesos, pueden producirse reducciones del calcio y del fosfato en suero. Son generalmente leves y asintomáticos. Sin embargo, en casos raros, se ha comunicado hipocalcemia sintomática ocasionalmente severa principalmente en pacientes predispuestos (por ejemplo hipoparatiroidismo, deficiencia de vitamina D y malabsorción de calcio).

Por lo tanto es importante que las pacientes tratados con glucocorticoides tomen un suplemento adecuado de calcio y vitamina D.

#### Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Es probable que, si se toman al mismo tiempo, alimentos y bebidas (incluido agua mineral), suplementos de calcio, antiácidos y otros medicamentos vía oral, se interfiera la absorción de ácido alendrónico. Por lo tanto, las pacientes deben esperar como mínimo media hora después de tomar ácido alendrónico antes de ingerir cualquier otro fármaco vía oral (ver sección 4.2. y 5.2).

No se esperan otras interacciones medicamentosas clínicamente relevantes. En los ensayos clínicos algunas pacientes recibieron estrógenos (intravaginales, transdérmicos u orales) durante la administración de ácido alendrónico. No se notificaron efectos adversos atribuibles al uso simultáneo de estos fármacos.

No se ha realizado ningún estudio específico de interacción, pero el ácido alendrónico fue utilizado en ensayos clínicos concomitantemente con otros fármacos prescritos habitualmente, sin ninguna evidencia clínica de interacción desfavorable.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No existe información suficiente sobre el uso de ácido alendrónico en mujeres embarazadas.

Los estudios animales no indican efectos perjudiciales directos en relación con el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, o desarrollo postnatal. La administración de ácido alendrónico a ratas en estado de gestación causó la aparición de distocia relacionada con hipocalcemia (ver sección 5.3.).

El ácido alendrónico no debe ser utilizado durante el embarazo.

### Lactancia

No se conoce si el ácido alendrónico es excretado en la leche materna. El ácido alendrónico no debe ser utilizado 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 del ácido alendrónico sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Las pacientes pueden experimentar ciertas reacciones adversas (por ejemplo visión borrosa, mareo y dolor óseo, muscular o articular graves (ver sección 4.8)) que pueden influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

## 4.8. Reacciones adversas

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

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

A continuación se presentan los acontecimientos adversos notificados por los investigadores como posible, probable o definitivamente relacionados con el fármaco, producidos en  $\geq 1\%$  en cualquier grupo de tratamiento del estudio de un año o en  $\geq 1\%$  de pacientes tratadas con ácido alendrónico 10 mg/día y con una mayor incidencia que en las que recibieron placebo en los estudios de tres años:

	Estudios de 1 año		Estudios de 3 años	
	Ácido alendrónico 70 mg semanal (n=519)	Ácido alendrónico 10 mg diarios (n=370)	Ácido alendrónico 10 mg diarios (n=196)	Placebo (n=397)
	%	%	%	%
<u>Trastornos gastrointestinales</u>				
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
Náusea	1,9	2,4	3,6	4,0
Distensión abdominal	1,0	1,4	1,0	0,8
Estreñimiento	0,8	1,6	3,1	1,8
Diarrea	0,6	0,5	3,1	1,8
Disfagia	0,4	0,5	1,0	0,0
Flatulencia	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastritis	0,2	1,1	0,5	1,3
Úlcera gástrica	0,0	1,1	0,0	0,0

Úlcera esofágica	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>				
Dolor musculoesquelético (hueso, músculo o articulaciones)	2,9	3,2	4,1	2,5
Calambres musculares	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Trastornos del Sistema Nervioso</i>				
Cefalea	0,4	0,3	2,6	1,5

Durante los estudios clínicos y/o después de la comercialización, también se han notificado los siguientes efectos adversos:

Las definiciones de frecuencias son: Muy frecuentes (= 1/10); Frecuentes (= 1/100 a <1/10); Poco frecuentes (= 1/1.000 a <1/100); Raros (= 1/10.000 a <1/1.000), Muy raros (<1/10.000); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:

*Raros* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ): Reacciones de hipersensibilidad, como urticaria y angioedema

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

*Raros* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ): Hipocalcemia sintomática, normalmente en asociación con factores predisponentes (ver sección 4.4).

Trastornos del Sistema Nervioso:

*Frecuentes* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Cefalea.

Trastornos oculares:

*Raros* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ): Uveítis, escleritis, episcleritis.

Trastornos del oído y del laberinto:

*Muy raros* ( $< 1/10.000$ ): Osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bifosfonatos).

Trastornos gastrointestinales:

*Frecuentes* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, diarrea, flatulencia, úlcera esofágica\*, disfagia\*, distensión abdominal, regurgitación ácida.

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

*Raros* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ): Estenosis esofágica\*, ulceración orofaríngea\*, PUH's (perforaciones, úlceras, sangrado) gastrointestinales superiores, aunque no puede excluirse una relación causal.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

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

*Raros* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ): Erupción cutánea con fotosensibilidad.

*Muy raros* ( $< 1/10.000$ ): Se han notificado casos aislados de reacciones graves en la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

*Frecuentes* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Dolor musculoesquelético (óseo, muscular o articular).

Durante la experiencia postcomercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas (frecuencia rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )): Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bisfosfonatos).

Se ha informado osteonecrosis de mandíbula en pacientes tratados con bisfosfonatos. La mayoría de los informes hacen referencia a pacientes con cáncer, pero estos casos también se han informado en pacientes tratados por osteoporosis. La osteonecrosis de mandíbula está generalmente asociada con extracciones dentales y/o infecciones locales (incluyendo osteomielitis). El diagnóstico de cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, higiene bucal deficiente y el tabaquismo son también considerados como factores de riesgo (ver sección 4.4).

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

*Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ):* Síntomas transitorios propios de una respuesta de fase aguda (mialgia, malestar y, raramente, fiebre), normalmente al comienzo del tratamiento.

\*Ver secciones 4.4 y 4.2.

#### Exploraciones complementarias

En los estudios clínicos, se produjeron descensos asintomáticos, leves y transitorios de calcio y de fosfato séricos en aproximadamente el 18 y el 10%, respectivamente, de las pacientes tratados con ácido alendrónico 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.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

### **4.9. Sobredosis**

A consecuencia de la sobredosificación oral puede aparecer hipocalcemia, hipofosfatemia y acontecimientos adversos del tracto gastrointestinal superior como dolor de estómago, pirosis, esofagitis, gastritis o úlcera. No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosificación con ácido alendrónico. Debe administrarse leche o antiácidos para fijar el ácido alendrónico. Dado el riesgo de irritación esofágica, no debe inducirse el vómito y la paciente debe mantenerse en posición erguida.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: medicamentos para tratamiento de enfermedades óseas, bisfosfonatos.

Código ATC: M05BA04

#### Mecanismo de acción

El principio activo de este medicamento, ácido alendrónico, 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 ácido alendrónico 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 ácido alendrónico es de calidad normal.

#### Eficacia clínica y seguridad

#### Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica

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

La equivalencia terapéutica de ácido alendrónico semanal 70 mg (n=519) y ácido alendrónico 10 mg diario (n=370) se demostró en un estudio multicéntrico de un año en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. El incremento medio con respecto a los valores basales de la DMO en la columna después de un año fue del 5,1 % (intervalo de confianza del 95 %: 4,8 5,4 %) en el grupo que recibió 70 mg una vez a la semana y del 5,4 % (intervalo de confianza del 95 %: 5,0 5,8 %) en el grupo que recibió 10 mg diarios. El término medio del incremento en la DMO en el grupo que recibió 70 mg una vez a la semana y en el que recibió 10 mg diarios, fue respectivamente, 2,3 % y 2,9 % en el cuello femoral y 2,9 % y 3,1 % en la cadera total. Los dos grupos de tratamiento fueron también similares respecto al incremento de la densidad mineral ósea en otras partes del esqueleto.

Los efectos del ácido alendrónico 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 los estudios iniciales de eficacia, los aumentos en la DMO con ácido alendrónico 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 % (ácido alendrónico 3,2% frente a placebo 6,2%) en la proporción de pacientes tratadas con ácido alendrónico que presentaron una o más fracturas vertebrales con respecto a las tratadas con placebo. En la extensión 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.

El estudio FIT incluyó dos ensayos clínicos controlados con placebo en los que se utilizó ácido alendrónico diariamente (5 mg diarios durante dos años y 10 mg diarios durante uno o dos años adicionales):

- FIT 1: Un estudio de tres años de duración en 2.027 pacientes con, al menos, una fractura vertebral (compresión) en condiciones basales. En este estudio el ácido alendrónico diario redujo la incidencia de  $\geq 1$  nueva fractura vertebral en un 47% (ácido alendrónico 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 de duración 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 (ácido alendrónico 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 séricos 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

El 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.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Comparado con una dosis de referencia intravenosa, la biodisponibilidad oral media del ácido alendrónico 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 estándar. La biodisponibilidad disminuyó de forma similar hasta un valor estimado del 0,46% y 0,39% cuando el ácido alendrónico se administró una hora o media hora antes de un desayuno estándar. En los estudios de osteoporosis, ácido alendrónico fue efectivo cuando se administró al menos 30 minutos antes de la primera comida o bebida del día.

La biodisponibilidad fue independiente de si el ácido alendrónico se administraba con un desayuno estándar o hasta dos horas después de éste. La administración simultánea de ácido alendrónico y café o zumo de naranja redujo la biodisponibilidad aproximadamente en un 60%.

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

### Distribución

Los estudios efectuados en ratas demuestran que ácido alendrónico inicialmente se distribuye a 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%.

### Biotransformación

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

### Eliminación

Después de administrar una dosis única de ácido alendrónico marcado con [C<sup>14</sup>] 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 ácido alendrónico 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 ácido alendrónico desde el esqueleto. Ácido alendrónico 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 fármacos 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 ácido alendrónico 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 preclínicos no revelaron un especial riesgo en seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por administración repetida, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los estudios en ratas han demostrado que el tratamiento con ácido alendrónico durante el embarazo se asoció con distocia 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. La relevancia en humanos se desconoce.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Crospovidona  
Maltosa  
Estearato cálcico.

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años

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

No conservar a temperatura superior a 30 °C  
Conservar en el envase original.

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

Envase provisto de un blíster (PVC/PVDC/Al) o de un blister Al/Al-poliamida-PVC conteniendo 4 comprimidos.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

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

MABO-FARMA. S.A.  
Calle Rejas 2, planta 1  
28821-Coslada. Madrid  
España

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

68.128

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

Primera autorización: Noviembre 2006

Última revalidación quinquenal: Mayo 2011

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

Octubre 2020