

## FICHA TÉCNICA

### 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Ácido Alendrónico Semanal Alter 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.

Para excipientes, ver 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos biconvexos.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas. Ácido alendrónico reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

#### 4.2 Posología y forma de administración

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

*Para permitir la adecuada absorción de alendronato:*

Ácido alendrónico se debe tomar como mínimo media hora antes de la primera comida, bebida o especialidad farmacéutica del día, con agua del grifo únicamente. Otras bebidas (incluida el agua mineral), los alimentos y algunas especialidades farmacéuticas pueden reducir la absorción de alendronato (ver 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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

- Ácido alendrónico sólo debe tomarse en el momento de levantarse por la mañana tragándolo con un vaso lleno de agua (no menos de 200 ml).
- Las pacientes no deben masticar el comprimido ni permitir que se disuelva en la boca debido al peligro potencial de ulceración orofaríngea.
- Las pacientes no deben 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 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 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

*Uso en ancianas:* 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 ancianas.

*Uso en la insuficiencia renal:* No es necesario ajustar la dosis en pacientes con TGF mayor de 35 ml/min. Debido a la falta de experiencia, alendronato no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal en la que TGF es menor de 35 ml/min.

*Uso en niños:* No se ha estudiado el tratamiento de los niños con alendronato y, por tanto, no se les debe administrar.

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

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bifosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser re-valorada periódicamente considerando los beneficios y riesgos potenciales del ácido alendrónico para cada paciente de forma individualizada, sobre todo tras 5 o más años de tratamiento.

### 4.3 Contraindicaciones

- 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.
- Hipersensibilidad a alendronato o a cualquiera de los excipientes.
- Hipocalcemia.

Ver también *4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.*

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Alendronato puede producir irritación local de la mucosa de la parte superior del aparato digestivo. Debido al potencial de empeoramiento de enfermedades subyacentes, alendronato debe administrarse 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 *4.3 Contraindicaciones*).

En pacientes tratadas con alendronato se han descrito efectos esofágicos (algunas veces graves y que requirieron hospitalización), como esofagitis y 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 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, o con 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 *4.2 Posología y forma de administración*). 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. Una relación causal no puede excluirse.

Se ha notificado osteonecrosis maxilar, generalmente asociada a extracción dental y/o infección local (incluyendo osteomielitis), en pacientes con cáncer que estaban recibiendo tratamiento con bifosfonatos intravenoso. Muchos de estos pacientes estaban recibiendo quimioterapia y corticoesteroides. También se ha presentado osteonecrosis en pacientes con osteoporosis en tratamiento con bifosfonatos orales.

En pacientes con factores de riesgo concomitantes (p.ej. cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticoesteroides, poca higiene bucal) es conveniente considerar la realización de un examen dental y odontología preventiva antes del tratamiento con bifosfonatos.

Durante el tratamiento, las pacientes deben evitar, en lo posible, las intervenciones dentales invasivas. En las pacientes que desarrollan osteonecrosis maxilar durante la terapia con bifosfonatos, la cirugía dental puede agravar la situación. No existen datos disponibles que sugieran si la interrupción del tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis maxilar en pacientes que necesiten cirugía dental. La opinión clínica del médico deberá guiar el plan de tratamiento de cada paciente en base a la evaluación individual del beneficio/riesgo.

Se ha notificado dolor óseo, articular y/o muscular en pacientes en tratamiento con bifosfonatos. 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 los 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 otros bifosfonatos

Se ha comunicado osteonecrosis de la mandíbula, 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 bifosfonatos administrados por vía intravenosa. Muchos de estos pacientes también estaban recibiendo quimioterapia y corticosteroides. Se ha comunicado también osteonecrosis de la mandíbula en pacientes con osteoporosis que estaban recibiendo bifosfonatos por vía oral.

Debe considerarse un examen dental con una odontología preventiva apropiada antes del tratamiento con bifosfonatos en pacientes con factores de riesgo concomitantes (por ejemplo cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticoides, 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 bifosfonatos, pueden ver exacerbada esta condición si sufren cirugía dental. Para pacientes que requieran procedimientos dentales, no hay datos disponibles para sugerir si la interrupción de tratamiento con bifosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de mandíbula.

El juicio clínico del médico debe guiar el plan de actuación de cada paciente, basado en la valoración individual beneficio/riesgo

#### Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas subtrocantericas y diafisarias del fémur asociadas al tratamiento con bifosfonatos, 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 bifosfonatos 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 bifosfonatos, 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 bifosfonatos 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 las pacientes para que, si se olvidan una dosis de Ácido alendrónico Semanal Alter 70 mg, 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.

No se recomienda alendronato en pacientes con insuficiencia renal con una TFG inferior a 35 ml/min (ver 4.2 *Posología y forma de administración*).

Deben considerarse otras causas de osteoporosis además de la deficiencia de estrógenos y el envejecimiento.

Antes de comenzar el tratamiento con alendronato debe corregirse la hipocalcemia (ver 4.3 *Contraindicaciones*). Asimismo, deben de tratarse de forma eficaz otras alteraciones que afecten al metabolismo mineral (como la deficiencia de vitamina D e hipoparatiroidismo). En pacientes con estas alteraciones, debe de vigilarse el calcio sérico y los síntomas de hipocalcemia durante el tratamiento con Ácido alendrónico Semanal 70 mg.

Debido a los efectos positivos de alendronato al aumentar el mineral óseo, pueden producirse descensos del calcio y fosfato en suero. Estos normalmente son pequeños y asintomáticos. Sin embargo, se han notificado algunos casos de hipocalcemia sintomática, que ocasionalmente han sido graves, apareciendo generalmente 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.

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.

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

#### Advertencia sobre excipientes:

Ácido alendrónico Semanal Alter 70 mg contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción 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 otras especialidades farmacéuticas orales interfieran la absorción de alendronato. Por tanto, las pacientes deben esperar como mínimo media hora después de

tomar alendronato antes de ingerir cualquier otra especialidad farmacéutica oral (ver 4.2 *Posología y forma de administración* y 5.2 *Propiedades farmacocinéticas*).

No es de esperar ninguna otra interacción de importancia clínica con especialidades farmacéuticas. 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.

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

#### 4.6 Embarazo y lactancia

##### *Utilización durante el embarazo*

No hay datos adecuados sobre el uso de alendronato en mujeres embarazadas. Los estudios animales no indican efectos perjudiciales directos en relación con el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, o desarrollo postnatal. Alendronato administrado durante el embarazo en ratas causó distocia relacionada con hipocalcemia (ver 5.3 *Datos preclínicos sobre seguridad*). Dada la indicación, alendronato no debe usarse durante el embarazo.

##### *Utilización durante la lactancia*

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

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

#### 4.8 Reacciones adversas

Durante la experiencia postcomercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas (frecuencia rara):

Fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur (reacción adversa de clase de los bifosfonatos)

En un estudio de un año de duración en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, el perfil de seguridad global de Ácido alendrónico Semanal 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	
Ác. alendrónico Semanal 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

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

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

*Gastrointestinales:* dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, diarrea, flatulencia, úlcera esofágica\*, disfagia\*, distensión abdominal, regurgitación ácida.

*Neurológicas:* cefalea.

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

*Sistémicas:* erupción cutánea, prurito, eritema.

*Gastrointestinales:* náuseas, vómito, gastritis, esofagitis\*, erosiones esofágicas\*, melena.

***Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )***

*Sistémicas:* reacciones de hipersensibilidad, como urticaria y angioedema. Síntomas transitorios propios de una respuesta de fase aguda (mialgia, malestar y, raramente, fiebre), al comienzo del tratamiento. Erupción cutánea con fotosensibilidad. Hipocalcemia sintomática, normalmente en asociación con factores predisponentes (ver 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

*Gastrointestinales:* estenosis esofágica\*, ulceración orofaríngea\*, PUHs (perforación, úlceras, hemorragia) gastrointestinales superiores, aunque no puede excluirse una relación causal.

*Sentidos especiales:* uveítis, escleritis, episcleritis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Raras: Se ha informado osteonecrosis de mandíbula en pacientes tratados con bifosfonatos. 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).

Muy raras: Osteonecrosis del conducto auditivo externo (efecto de clase del grupo de los bisfosfonatos).

Se han comunicado casos aislados de reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

*\*Ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 4.2 Posología y forma de administración.*

#### *Hallazgos de laboratorio*

En los estudios clínicos, se produjeron descensos asintomáticos, leves y transitorios del calcio y 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 < 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

#### 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 Sobredosificación**

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

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosificación con alendronato. Deben administrarse leche o antiácidos para unir alendronato. Dado el riesgo de irritación esofágica, no debe inducirse el vómito y la paciente debe mantenerse en posición erguida.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

#### ***Grupo farmacoterapéutico: Bisfosfonato, para el tratamiento de enfermedades óseas***

Código ATC: M05B A04

El principio activo de Ácido alendrónico Semanal Alter, alendronato sódico, 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.

#### *Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas*

**La osteoporosis se define como una DMO de la columna o la cadera 2,5 DE por debajo de la media de una población joven normal o como una fractura por fragilidad previa, con independencia de la DMO.**

La equivalencia terapéutica de Ácido alendrónico Semanal 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 los 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%).

## 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%.

#### *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 otras especialidades farmacéuticas por la eliminación mediante estos sistemas en el hombre.

#### *Características en las pacientes*

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 (véase 4.2 Posología y forma de administración).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos no revelan 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 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. La relevancia en humanos se desconoce.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Relación de excipientes**

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina  
Povidona (K29 - 32)  
Croscarmelosa de sodio  
Estearato de magnesio  
Agua purificada

### **6.2 Incompatibilidades**

No aplicable.

### **6.3 Período de validez**

3 años.

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

Ninguna precaución especial de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

Blisteres de PVC/Aluminio  
Envase conteniendo 4 comprimidos.

### **6.6 Instrucciones de uso/manipulación**

Ninguna especial.

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

Laboratorios ALTER, S.A.  
Mateo Inurria, 30  
28036 - Madrid

## **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

67.299

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

Noviembre 2005

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

febrero 2016