

## FICHA TÉCNICA

### 1. Nombre del medicamento

Alendronato sódico LACER 70 mg comprimidos efervescentes

### 2. Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido efervescente contiene 70 mg de ácido alendrónico como 91,37 mg de alendronato sódico trihidrato.

Excipiente(s) con efecto conocido: cada comprimido efervescente contiene 602,54 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. Forma farmacéutica

Comprimido efervescente

Comprimidos efervescentes de blancos a blanquecinos de 25 mm de diámetro, con superficie plana y bordes biselados.

### 4. Datos clínicos

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusicas. Alendronato sódico LACER 70 mg reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de fracturas de cadera.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

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

Se debe instruir a las pacientes que si olvidan una dosis de Alendronato sódico LACER 70 mg, deberán tomar un comprimido efervescente a la mañana siguiente de recordarlo.

No deben tomar dos comprimidos efervescentes en un mismo día, deben volver a tomar un comprimido efervescente una vez a la semana, como originalmente se había programado en el día seleccionado.

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bifosfonato para el tratamiento de la osteoporosis. Se deberá evaluar de manera periódica la necesidad de un tratamiento continuo en base a los beneficios y a los riesgos potenciales de Alendronato sódico LACER en cada paciente de forma individual, especialmente transcurridos 5 o más años de uso.

##### Forma de administración

*Para permitir la adecuada absorción de alendronato:*

Alendronato sódico LACER 70 mg se debe administrar al menos 30 minutos antes de la primera comida, bebida o medicamento del día, con agua corriente únicamente. Otras bebidas (incluida el agua mineral), alimentos o algunos medicamentos, es posible que reduzcan la absorción de alendronato (ver sección 4.5).

*Para facilitar la llegada al estómago y por tanto reducir la posibilidad de irritación local o esofágica así como reacciones adversas (ver sección 4.4):*

- Alendronato sódico LACER 70 mg se debe administrar únicamente después de levantarse, disuelto en medio vaso de agua corriente (nunca menos de 120 ml de líquido o 4,2 fl. oz.). La solución se

deberá tomar una vez que cesen las burbujas y el comprimido efervescente se haya disuelto completamente, dando lugar a una solución transparente e incolora, y a continuación se deberá beber al menos 30 ml de agua corriente (una sexta parte de un vaso). Adicionalmente, se puede tomar más agua corriente.

- **No se debe tragar el comprimido efervescente sin disolver, ni masticarlo o dejar que se disuelva en la boca porque puede provocar una irritación orofaríngea.**
- Si el comprimido no se disuelve por completo, se debe remover la solución hasta que sea transparente e incolora.
- Las pacientes no deben tumbarse hasta que hayan tomado la primera comida del día, que tendrá lugar al menos 30 minutos después de haber tomado el comprimido efervescente.
- Las pacientes no deben tumbarse hasta que hayan transcurrido al menos 30 minutos desde que hayan tomado Alendronato sódico LACER 70 mg.
- Alendronato sódico LACER 70 mg no se debe administrar a la hora de acostarse ni antes de levantarse por la mañana.

Las pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D si su ingesta nutricional es inadecuada (ver sección 4.4).

#### Uso en personas de edad avanzada

Los estudios clínicos no han mostrado diferencias con respecto a los perfiles de eficacia o seguridad de alendronato.

Por tanto, no es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada.

#### Uso en insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes cuando la tasa de filtración glomerular es superior a 35 ml/min. Alendronato no está recomendado para pacientes con insuficiencia renal cuando la tasa de filtración glomerular es inferior a 35 ml/min, debido a la falta de experiencia al respecto.

#### Población pediátrica

Alendronato sódico no está recomendado para su uso en niños menores 18 años de edad, debido a la escasez de datos sobre la seguridad y la eficacia en condiciones asociadas a la osteoporosis pediátrica (ver también sección 5.1).

Alendronato sódico LACER 70 mg no se ha investigado en el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

### 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a alendronato o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Anormalidades esofágicas y otros factores que ralenticen el vaciamiento esofágico, como estenosis o acalasia.
- Incapacidad para estar de pie o sentado durante al menos 30 minutos.
- Hipocalcemia.
- Consulte también la sección 4.4.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Alendronato puede causar irritación local de la mucosa gastrointestinal superior. Puesto que existe una posibilidad de empeoramiento de la enfermedad subyacente, se recomienda precaución al administrar alendronato a pacientes con trastornos activos del tracto gastrointestinal superior, como disfagia, enfermedad esofágica, gastritis, duodenitis, úlceras o con historia reciente (en el año anterior) de enfermedad gastrointestinal grave como úlcera péptica, o hemorragia gastrointestinal activa, o cirugía del tracto gastrointestinal superior, distinta a la piloroplastia (ver sección 4.3). En el caso de pacientes con

esófago de Barrett conocido, se deberán considerar los beneficios y riesgos potenciales de alendronato de forma individual en cada paciente.

Se han notificado reacciones esofágicas (algunas veces graves y que requieren hospitalización) en pacientes tratadas con alendronato, como esofagitis, erosión esofágica y úlceras esofágicas, raramente seguidas de estenosis o perforación esofágica. Por tanto, los médicos deben estar atentos a los signos o síntomas que indiquen una posible reacción esofágica y, del mismo modo, se debe instruir a las pacientes que deben interrumpir el tratamiento con alendronato y acudir a un médico si desarrollan síntomas de irritación esofágica como disfagia, dolor al tragar o dolor retroesternal, así como aparición o empeoramiento de sensación de ardor.

El riesgo de reacción esofágica adversa grave parece ser mayor en pacientes que no toman alendronato adecuadamente y/o continúan tomando alendronato tras desarrollar síntomas que indican irritación esofágica. Es muy importante que se informe adecuadamente a la paciente sobre la administración de las dosis y que esta entienda las instrucciones (ver sección 4.2). Se debe informar a la paciente que si no siguen las instrucciones de empleo aumentará el riesgo de padecer trastornos esofágicos.

Aunque en extensivos ensayos clínicos no se ha observado un aumento del riesgo, raramente, ha habido notificaciones (post-comercialización) de úlceras gástricas y duodenales, algunas graves y con complicaciones.

Se ha notificado osteonecrosis de la mandíbula, generalmente asociada a la extracción dental e/o infección local (incluida la osteomielitis), en pacientes con cáncer que recibían pautas de tratamiento que incluían principalmente bifosfonatos administrados por vía intravenosa. Muchas de estas pacientes también estaban sometidas a un tratamiento de quimioterapia y corticosteroides. También se ha notificado osteonecrosis de la mandíbula en pacientes con osteoporosis en tratamiento con bifosfonatos orales.

Se deberán considerar los siguientes factores de riesgo cuando se valore el riesgo individual de desarrollar osteonecrosis de la mandíbula:

- potencia del bifosfonato (más elevada en el caso del ácido zoledrónico), vía de administración (ver arriba) y dosis acumulada
- cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, tabaquismo
- historia de enfermedad dental, higiene bucal pobre, enfermedad periodontal, intervenciones dentales invasivos y dentaduras mal ajustadas.

En pacientes con una mala salud dental, antes de iniciar el tratamiento con bifosfonato, se deberá considerar realizar un examen dental junto con los adecuados cuidados dentales preventivos.

Durante el tratamiento, estas pacientes deberán evitar, en la medida de lo posible, intervenciones dentales invasivas. En pacientes que desarrollen osteonecrosis de la mandíbula durante el tratamiento con bifosfonato, la cirugía dental podría exacerbar esta situación. Para pacientes que requieren intervenciones quirúrgicas dentales, no existen datos disponibles que sugieran que la interrupción del tratamiento con bifosfonato reduciría el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula.

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 de oído crónicas.

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

Durante el tratamiento con bifosfonato, se debe fomentar en todas las pacientes una correcta higiene bucal, así como acudir a revisiones dentales rutinarias, e informar sobre cualquier síntoma como movilidad dental, dolor o hinchazón.

Se ha notificado dolor óseo, articular y/o muscular en pacientes tratadas con bifosfonatos. De acuerdo con la experiencia postcomercialización estos síntomas raramente han sido graves y/o incapacitantes (ver sección 4.8). El tiempo hasta la aparición de los síntomas oscila de un día a varios meses tras el inicio del tratamiento. En la mayoría de pacientes, los síntomas han desaparecido tras interrumpir el tratamiento. Un subgrupo de pacientes presentó recurrencia de los síntomas al reexponerse al mismo fármaco o a otro bifosfonato.

#### Fracturas femorales atípicas

Se han notificado fracturas femorales atípicas subtrocantéricas y diafisarias en el tratamiento con bifosfonato, principalmente en pacientes con un tratamiento para la osteoporosis a largo plazo. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden ocurrir en cualquier lugar del fémur desde la parte inmediatamente inferior al trocánter menor hasta la inmediatamente superior a la fosa supracondílea. Estas fracturas tienen lugar tras un traumatismo mínimo o sin traumatismo y algunas pacientes experimentan dolor en el muslo o en la ingle, asociadas frecuentemente a características por imagen de fractura de estrés, semanas y meses antes de presentar una fractura femoral completa. Las fracturas a menudo son bilaterales; por tanto se debe examinar el fémur contralateral en pacientes tratadas con bifosfonatos que hayan padecido una fractura del eje femoral. Del mismo modo se ha notificado una deficiente curación de dichas fracturas. Se deberá considerar la interrupción del tratamiento con bifosfonato en pacientes que puedan padecer una fractura femoral atípica a la espera de evaluar a la paciente, en base a una valoración individual de los riesgos y beneficios.

Durante el tratamiento con bifosfonatos se debe aconsejar a las pacientes que informen de cualquier dolor en el muslo, la ingle o la cadera. Las pacientes que presenten estos síntomas deberán examinarse ante una posible fractura femoral incompleta.

Alendronato no está recomendado para pacientes con insuficiencia renal cuando la tasa de filtración glomerular es inferior a 35 ml/min, (ver sección 4.2).

Además de la deficiencia de estrógenos y el envejecimiento o el uso de glucocorticoides, se deben considerar otras causas de osteoporosis.

Antes de iniciar el tratamiento con alendronato, se debe corregir la hipocalciemia (ver sección 4.3). Antes de iniciar el tratamiento con Alendronato sódico LACER, también se deben tratar de manera eficaz otros trastornos que afecten al metabolismo mineral (como la deficiencia de vitamina D y el hipoparatiroidismo). En pacientes con este tipo de trastorno, se deberá controlar el calcio sérico y los síntomas de hipocalciemia durante el tratamiento con Alendronato sódico LACER 70 mg.

Debido a los efectos positivos de alendronato en el aumentar el mineral óseo, puede tener lugar una disminución de los niveles séricos de calcio y fosfato, especialmente en pacientes tratadas con glucocorticoides en los que la absorción de calcio podría estar reducida. Este tipo de pacientes son escasos y normalmente asintomáticos. Sin embargo, existen casos poco frecuentes de hipocalciemia sintomática, que ocasionalmente ha sido grave y se ha observado en pacientes con predisposición (p. ej.: hipoparatiroidismo, deficiencia de la vitamina D y malabsorción de calcio).

Es especialmente importante garantizar una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en pacientes tratadas con glucocorticoides.

#### Excipientes

Este medicamento contiene 26,2 mmol (602,54 mg) de sodio por dosis, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

#### 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) así como suplementos de calcio, antiácidos y otros medicamentos orales, interfieran en la absorción de alendronato. Por tanto, las pacientes deben esperar al menos 30 minutos después de tomar alendronato para tomar otro medicamento oral (ver secciones 4.2 y 5.2).

No se han notificado interacciones de importancia clínica con otros medicamentos. En los ensayos clínicos se administró estrógeno (intravaginal, transdérmico, u oral) a una serie de pacientes que estaban siendo tratadas con alendronato. No se identificaron reacciones adversas atribuibles a su uso concomitante.

Se aconseja precaución al emplear alendronato de forma concomitante con AINE, ya que su empleo está asociado a irritación gastrointestinal.

Aunque no se han realizado estudios de interacciones específicos, en los ensayos clínicos se empleó alendronato de manera concomitante con una amplia gama de medicamentos prescritos habitualmente sin evidencia de interacción clínica adversa.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

No se debe tomar alendronato durante el embarazo.

No se dispone de datos adecuados del uso de alendronato en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos con respecto al embarazo, desarrollo embrional/fetal, o desarrollo posnatal. Alendronato administrado a ratas durante el embarazo causó distocia relacionada con la hipocalcemia (ver sección 5.3).

##### Lactancia

Se desconoce si el alendronato se excreta en la leche materna. Dada la indicación, no se debe utilizar alendronato en mujeres en periodo de lactancia.

##### Fertilidad

Los bifosfonatos se incorporan a la matriz ósea, de la que se liberan gradualmente durante un período de años. La cantidad de bifosfonato incorporado en el hueso adulto, y por lo tanto, la cantidad disponible para la liberación de nuevo a la circulación sistémica, está directamente relacionada con la dosis y la duración del uso de bifosfonatos (ver sección 5.2). No hay datos sobre el riesgo fetal en humanos. Sin embargo, existe un riesgo teórico de daño fetal, sobre todo del esqueleto, si una mujer queda embarazada después de terminar un ciclo de tratamiento con bifosfonatos. No se ha estudiado el impacto sobre el riesgo de variables como el tiempo entre la interrupción del tratamiento con bifosfonatos hasta la concepción, el bifosfonato utilizado en particular, y la vía de administración (intravenosa u oral).

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

No se han realizado estudios sobre el efecto en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. No obstante, algunas reacciones adversas que se han notificado con alendronato pueden afectar la capacidad de algunas personas para conducir y utilizar máquinas. Las respuestas individuales a alendronato pueden variar (ver sección 4.8).

#### 4.8. Reacciones adversas

En un estudio de un año de duración en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, los perfiles de seguridad en su conjunto de alendronato 70 mg administrado una vez a la semana (n = 519) y de alendronato 10 mg/día (n = 370) fueron similares.

En dos estudios de tres años de duración con un diseño casi idéntico, en mujeres posmenopáusicas (alendronato 10 mg: n = 196, placebo: n = 397) los perfiles de seguridad totales de alendronato 10 mg/día y de placebo fueron similares.

A continuación se presentan las reacciones adversas observadas por los investigadores que posiblemente, probablemente o definitivamente estuvieron relacionadas con el fármaco, siempre que se diesen 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 pacientes a las que se les administró placebo en los estudios de tres años:

	ESTUDIO DE UN AÑO		ESTUDIO DE TRES AÑOS	
	alendronato una vez a la semana 70 mg  (n = 519)  %	alendronato  10 mg/día  (n = 370)  %	alendronato  10 mg/día  (n = 196)  %	placebo    (n = 397)  %
<b>Gastrointestinales</b>				
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
<b>Alteraciones Musculoesqueléticas</b>				
dolor musculoesquelético (óseo, muscular o articular)	2,9	3,2	4,1	2,5
calambres musculares	0,2	1,1	0,0	1,0
<b>Neurológicas</b>				
cefalea	0,4	0,3	2,6	1,5

Las siguientes reacciones adversas también se han observado durante los estudios clínicos y/o en el uso después de la comercialización:

	<b>Reacciones adversas</b>
--	----------------------------

	<b>Muy frecuentes</b> (> 1/10)	<b>Frecuentes</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Poco frecuentes</b> (≥ 1/1.000, < 1/100)	<b>Raras</b> (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	<b>Muy raras</b> (< 1/10.000)
Trastornos en el sistema inmunológico				Reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria y angioedema	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				hipocalciemia sintomática, a menudo asociada a condiciones predisponentes <sup>#</sup> .	
Trastornos del sistema nervioso		cefalea, mareos <sup>§</sup>	disgeusia <sup>§</sup>		
Trastornos oculares			inflamación ocular (uveítis, escleritis, epiescleritis)		
Trastornos del oído y del laberinto		vértigo <sup>§</sup>			
Trastornos gastrointestinales		dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, diarrea, flatulencia, úlcera esofágica*, disfagia*, distensión abdominal, regurgitación ácida	náuseas, vómitos, gastritis, esofagitis*, erosiones esofágicas*, melena <sup>§</sup>	estenosis esofágica*, úlcera orofaríngea*, PUHs (perforación, úlceras, hemorragia) <sup>#</sup> del tracto gastrointestinal superior	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		alopecia <sup>§</sup> , prurito <sup>§</sup>	erupción, eritema	erupción con fotosensibilidad, reacciones cutáneas graves incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica <sup>+</sup>	
Trastornos musculoesqueléticos del tejido conectivo y óseos:	dolor musculoesquelético (óseo, muscular o articular), que algunas veces es grave <sup>#§</sup>	inflamación articular <sup>§</sup>		fracturas femorales atípicas subtrocantéricas y diafisarias (reacción de clase a bifosfonato) <sup>#</sup> osteonecrosis de la	



				mandíbula <sup>§+</sup> , fracturas de estrés del eje femoral proximal <sup>§+</sup>	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		astenia <sup>§</sup> , edema periférico <sup>§</sup>	síntomas transitorios como en respuesta a fase aguda (mialgia, malestar profundo y en raras ocasiones, fiebre) generalmente asociados al inicio del tratamiento <sup>§</sup>		
Trastornos del oído y del laberinto					Osteonecrosis del conducto auditivo externo

<sup>#</sup>Ver sección 4.4.

<sup>§</sup>La frecuencia en los estudios clínicos fue similar en el grupo del fármaco y el grupo placebo.

\*Ver secciones 4.2 y 4.4.

<sup>+</sup>Esta reacción adversa se identificó en la vigilancia post-autorización. La frecuencia «rara» se estimó en base a estudios clínicos relevantes.

#### 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

Una sobredosis por vía oral podría ocasionar hipocalcemia, hipofosfatemia y acontecimientos adversos del tracto gastrointestinal superior, como malestar estomacal, acidez estomacal, esofagitis, gastritis, o úlcera.

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de sobredosis con alendronato. Se debe administrar leche o antiácidos para eliminar alendronato. No se debe inducir el vómito debido al riesgo de irritación esofágica; la paciente debe permanecer en posición ergida.

### **5. Propiedades farmacológicas**

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico:

Fármacos que afectan a la estructura ósea y a la mineralización, bifosfonatos

Código ATC: M05B A04

El principio activo de Alendronato sódico LACER 70 mg, alendronato sódico trihidrato, es un bifosfonato que inhibe la resorción ósea osteoclástica sin efecto directo en la formación ósea.

Estudios preclínicos han demostrado la localización preferente de alendronato en lugares 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 el tratamiento con alendronato es de calidad normal.



Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

**La osteoporosis se define como la 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 alendronato 70 mg administrado una vez a la semana (n = 519) y de alendronato 10 mg administrado a diario (n = 370) se ha demostrado en un estudio multicéntrico de un año de duración en mujeres posmenopáusicas 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 al 95%: 4,8; 5,4%) en el grupo tratado con 70 mg una vez a la semana y del 5,4% (IC al 95%: 5,0; 5,8%) en el grupo tratado con 10 mg a diario. Los aumentos medios de DMO fueron 2,3% y un 2,9% en el cuello femoral y un 2,9% y un 3,1% en la cadera total en el grupo tratado con 70 mg una vez a la semana y en el grupo tratado con 10 mg a diario, respectivamente. Los dos grupos de tratamiento también resultaron similares con respecto a los aumentos de la DMO en otras zonas esqueléticas.

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

En los estudios iniciales de eficacia, la densidad mineral ósea (DMO) media aumentó con alendronato 10 mg/día, con respecto al placebo, a los tres años, en un 8,8%, 5,9% y 7,8% en la columna, cuello femoral y trocánter, respectivamente. La DMO corporal total también se incrementó significativamente. Tuvo lugar una disminución del 48% (alendronato 3,2% frente a placebo 6,2%) en el porcentaje de pacientes tratadas con alendronato que padecieron una o más fracturas vertebrales con respecto a las tratadas con placebo. En la extensión a dos años de los estudios, la DMO en la columna y el trocánter continuó aumentando y se mantuvo en el cuello femoral y en todo el cuerpo.

El Ensayo de Intervención en Fracturas (FIT) consistió en dos estudios controlados con placebo que utilizaban alendronato a diario (5 mg al día durante dos años y 10 mg al día durante uno o dos años adicionales):

- FIT 1: Estudio de tres años en 2.027 pacientes con al menos una fractura vertebral (por compresión) basal. En este estudio, la administración diaria de alendronato redujo la incidencia de  $\geq 1$  nueva fractura vertebral en un 47% (alendronato 7,9% frente a placebo 15,0%). Además, se observó una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de fracturas de cadera (1,1% frente a 2,2%, una reducción del 51%).
- FIT 2: Estudio de cuatro años en 4.432 pacientes con masa ósea baja, pero sin fractura vertebral basal. En este estudio, se observó una diferencia significativa en el análisis del subgrupo de mujeres con osteoporosis (el 37% de la población total que corresponde a la definición anterior de osteoporosis) en la incidencia de  $\geq 1$  fracturas vertebrales (2,9% frente a 5,8%, una reducción del 50%) y en la incidencia de fracturas de cadera (alendronato 1,0% frente a placebo 2,2%, una reducción del 56%).

Hallazgos en las pruebas de laboratorio

En estudios clínicos se observó una disminución asintomática, breve y transitoria en los niveles séricos de calcio y de fosfato en aproximadamente el 18% y el 10%, respectivamente, de las pacientes tratadas con alendronato 10 mg/día frente a aproximadamente el 12% y el 3% de las tratadas con placebo.

Sin embargo, las incidencias de estas disminuciones en los niveles séricos de calcio  $< 8,0$  mg/dl (2,0 mmol/l) y de fosfato  $\leq 2,0$  mg/dl (0,65 mmol/l) fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

Población pediátrica

Se ha estudiado alendronato sódico en un número reducido de pacientes con osteogénesis imperfecta con edad inferior a 18 años. Los resultados son insuficientes para respaldar el uso de alendronato sódico en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

En relación a la dosis de referencia intravenosa, la biodisponibilidad oral media en mujeres es del 0,64% para dosis que oscilan entre 5 y 70 mg cuando se administra tras una noche de ayuno y dos horas antes de tomar un desayuno estándar. La biodisponibilidad disminuye de manera similar en un 0,46% y 0,39% estimado cuando se administra alendronato una hora y media antes del desayuno normal.

En diversos estudios sobre osteoporosis, el alendronato resultó eficaz cuando se administraba al menos 30 minutos antes de la primera comida o bebida del día.

La biodisponibilidad era insignificante si el alendronato se administra con un desayuno normal o hasta dos horas después de éste. La administración concomitante de alendronato con café o zumo de naranja reduce la biodisponibilidad en aproximadamente un 60%.

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

### Distribución

Los estudios en ratas demuestran que alendronato se distribuye transitoriamente por los tejidos blandos tras administrar 1 mg/kg por vía intravenosa, pero a continuación se redistribuye rápidamente al hueso o se excreta por la orina. El volumen de distribución medio en estado estacionario, a excepción del hueso, es de al menos 28 litros en humanos. Las concentraciones del fármaco en el plasma tras administrar dosis terapéuticas por vía oral son demasiado bajas para la detección analítica (< 5 ng/ml). La unión a proteínas en el plasma humano es de aproximadamente el 78%.

### Biotransformación

No se dispone de datos de la metabolización de alendronato en animales o en humanos.

### Eliminación

Tras una única dosis intravenosa de alendronato [<sup>14</sup>C], aproximadamente el 50% de la radioactividad se excreta por la orina en 72 horas y la recuperación de radioactividad fue mínima o nula en las heces.

Tras dosis única de 10 mg por vía intravenosa, el aclaramiento renal de alendronato fue de 71 ml/min, y el aclaramiento sistémico no superó los 200 ml/min.

Las concentraciones plasmáticas disminuyeron más del 95% en las seis horas posteriores a la administración intravenosa. Se estima que la semivida terminal en humanos supera los diez años, lo que refleja la liberación de alendronato del esqueleto. En ratas, alendronato no se excreta mediante los sistemas de transporte ácidos o básicos del riñón y por tanto, no se cree que interfiera en la excreción de otros fármacos mediante estos sistemas en humanos.

### Características en las pacientes

Los estudios preclínicos muestran que el fármaco que no se deposita en el hueso se excreta rápidamente por la orina. No se hallaron datos sobre la saturación de la captación ósea tras el tratamiento crónico con dosis acumuladas por vía intravenosa 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 sea reducida en pacientes con insuficiencia renal. Así, cabe esperar una mayor acumulación ósea de alendronato en 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 a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Los estudios en ratas han demostrado que el tratamiento con alendronato durante el embarazo estaba asociado a la distocia en hembras durante el parto, el cual se asocia a la hipocalciemia.

En estos estudios, las ratas que recibieron dosis altas, presentaron una mayor incidencia de osificación fetal incompleta. Se desconoce la relevancia de estos estudios en humanos.

## **6 . Datos farmacéuticos**

### 6.1. Lista de excipientes

Citrato de sodio dihidrógeno

Ácido cítrico anhidro

Carbonato de hidrógeno de sodio

Carbonato de sodio anhidro

Sabor a fresa [Maltodextrina (maíz), Goma arábiga, Propilenglicol (E 1520), aromatizantes idénticos a los naturales]

Acesulfamo potásico

Sucralosa

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

4 años.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos efervescentes se proporcionan en tiras de papel de aluminio compuesto (papel / polietileno / aluminio / ionómero de Zinc), cada tira con dos comprimidos efervescentes empaquetados individualmente.

Envases con 4 comprimidos efervescentes.

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

Ninguna especial.

La apariencia del producto tras su disolución es una solución transparente e incolora.

## **7. Titular de la autorización de comercialización**

LACER, S.A.

C/. Sardenya, 350

08025 Barcelona-España

**8. Número(s) de autorización de comercialización**

80302

**9. Fecha de la primera autorización/ renovación de la autorización**

Octubre 2015

**10. Fecha de la revisión del texto**

Junio 2016