

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ácido Alendróico Pentafarma 70 mg, comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 70 mg de ácido alendróico (na forma de sódio tri-hidratado).

Excipientes com efeito conhecido:

Sódio - 6,823 mg (sob a forma de alendronato de sódio tri-hidratado, croscarmelose sódica e fumarato sódico de estearilo)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos oblongos, de cor branca ou quase branca.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1. Indicações terapêuticas

Ácido Alendróico Pentafarma está indicado em adultos para o tratamento da osteoporose pós-menopáusia. Ácido Alendróico Pentafarma reduz o risco de ocorrerem fraturas vertebrais e da anca.

#### 4.2. Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de um comprimido de 70 mg, uma vez por semana. Não foi estabelecida a duração adequada para o tratamento da osteoporose com bifosfonatos. A necessidade da continuação do tratamento deve ser reavaliada periodicamente de acordo com os benefícios e potenciais riscos de Ácido Alendróico Pentafarma em cada doente individualmente, particularmente após 5 ou mais anos de utilização.

População idosa

Em estudos clínicos, não se observaram diferenças relacionadas com a idade nos perfis de eficácia ou de segurança do alendronato. Por esse motivo, não é necessário um ajuste posológico na população idosa.

#### Doentes com compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com uma depuração da creatinina superior a 35 ml/min. O alendronato não está recomendado nos doentes com compromisso renal nos quais a depuração da creatinina é inferior a 35 ml/min, devido a falta de experiência clínica.

#### População pediátrica

O alendronato de sódio não está recomendado em crianças com idade inferior a 18 anos devido a dados insuficientes de eficácia e segurança nas situações associadas com a osteoporose pediátrica (ver também secção 5.1)

#### Modo de administração

Via oral.

Para permitir uma absorção adequada de alendronato:

Ácido Alendróico Pentafarma tem que ser tomado, pelo menos, 30 minutos antes da ingestão dos primeiros alimentos, bebidas ou medicamentos do dia, apenas com água sem gás. As outras bebidas (incluindo água mineral gaseificada), os alimentos e alguns medicamentos podem reduzir a absorção do alendronato (ver secção 4.5).

Para facilitar a progressão dos comprimidos até ao estômago e reduzir o risco de irritação local e esofágica e de reações adversas relacionadas (ver secção 4.4):

- Ácido Alendróico Pentafarma deve ser engolido só após o levantar de manhã com um copo cheio de água (pelo menos 200 ml).
- As doentes apenas devem engolir o Ácido Alendróico Pentafarma inteiro. As doentes não devem partir ou mastigar o comprimido nem deixar que este se dissolva na boca, devido ao potencial de ulceração orofaríngea.
- As doentes não devem deitar-se até à ingestão da primeira refeição do dia, que deverá ser pelo menos de 30 minutos após a toma do comprimido.
- As doentes não devem deitar-se nos 30 minutos após tomar Ácido Alendróico Pentafarma.
- Ácido Alendróico Pentafarma não deve ser tomado ao deitar nem antes de levantar.

Todas as doentes deverão tomar um suplemento de cálcio e vitamina D, caso estes não sejam ingeridos em quantidade suficiente na dieta (ver secção 4.4).

Ácido Alendrónico Pentafarma 70 mg, dose semanal, não foi investigado no tratamento da osteoporose induzida por glucocorticoides.

#### 4.3. Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Anormalidades do esófago e outros fatores que atrasem o esvaziamento esofágico, tais como constrição ou acalásia.
- Incapacidade de manter a posição vertical ou sentada durante pelo menos 30 minutos.
- Hipocalcemia

#### 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

##### Reações adversas na mucosa gastrointestinal superior

O alendronato pode causar irritação local da mucosa gastrointestinal superior. Devido a um potencial agravamento de doença subjacente, deve administrar-se alendronato com precaução em doentes com patologia ativa da porção superior do trato gastrointestinal, tais como disfagia, doença esofágica, gastrite, duodenite, úlceras ou com história recente (no ano anterior) de doença gastrointestinal major tal como úlcera péptica, ou hemorragia gastrointestinal ativa ou cirurgia da porção superior do aparelho gastrointestinal com exceção de piloroplastia (ver secção 4.3). Em doentes com esófago de Barrett diagnosticado, os médicos devem considerar os benefícios e os potenciais riscos do alendronato individualmente para cada doente.

Têm sido relatadas reações esofágicas (por vezes graves e necessitando hospitalização), tais como esofagite, úlceras esofágicas e erosões esofágicas, raramente seguidas por estreitamento esofágico, em doentes a tomar alendronato. Os médicos devem, portanto, estar atentos a quaisquer sinais ou sintomas de uma possível reação esofágica e deve ser recomendado às doentes que parem de tomar alendronato e procurem cuidados médicos, no caso de desenvolverem sintomas de irritação esofágica, tais como disfagia, dor ao engolir ou dor retro-esternal, azia recente ou o agravamento desta.

O risco de reações esofágicas adversas graves parece ser maior em doentes que não tomam devidamente alendronato e/ou que continuaram a tomar alendronato após o desenvolvimento de sintomas sugestivos de irritação esofágica. É muito importante que as instruções de utilização completas sejam prestadas, e compreendidas pelas doentes (ver secção 4.2). As doentes devem ser informadas de que podem aumentar o risco de problemas esofágicos, caso não cumpram estas instruções.

Embora não tenha sido observado um aumento de risco nos ensaios clínicos de grande dimensão, têm sido relatados (pós comercialização) casos raros de úlceras gástricas e duodenais, algumas graves e com complicações.

#### Osteonecrose do maxilar

Foi notificada osteonecrose do maxilar, geralmente associada a extração dentária e/ou infeção local (incluindo osteomielite), em doentes com cancro tratados com regimes terapêuticos que incluíam principalmente bifosfonatos administrados por via intravenosa. Muitos destes doentes estavam também em tratamento com quimioterapia e corticosteroides. Foi também relatada osteonecrose do maxilar em doentes com osteoporose tratados com bifosfonatos por via oral.

Os seguintes fatores de risco devem ser considerados ao avaliar o risco individual de desenvolver osteonecrose do maxilar:

potência do bifosfonato (maior para o ácido zolendrónico), via de administração (ver atrás) e dose cumulativa

cancro, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, inibidores de angiogénese, hábitos tabágicos

antecedentes de doença dentária, higiene dentária insuficiente, doença periodontal, procedimentos dentários invasivos e dentaduras mal ajustadas.

Deverá considerar-se a realização de um exame dentário com odontologia preventiva apropriada previamente ao tratamento com bifosfonatos por via oral em doentes com fraca saúde dentária.

Durante o tratamento, estes doentes deverão evitar procedimentos dentários invasivos, se possível. Em doentes que desenvolvam osteonecrose do maxilar durante o tratamento com bifosfonatos a cirurgia dentária poderá exacerbar a situação.

Caso seja necessário tratamento dentário, não há dados disponíveis sugestivos de que a interrupção do tratamento com bifosfonatos reduza o risco de osteonecrose do maxilar. O plano terapêutico de cada doente deverá ser executado com base na avaliação clínica do médico e de acordo com a avaliação benefício-risco individual.

Durante o tratamento com bifosfonatos todos os doentes devem ser encorajados a manter uma boa higiene oral, a fazer verificações dentárias de rotina e notificar qualquer sintoma oral tais como mobilidade dentária, dor ou inchaço.

#### Osteonecrose do canal auditivo externo

Têm sido notificados casos de osteonecrose do canal auditivo externo com bifosfonatos, principalmente em associação com terapêutica a longo prazo. Os possíveis fatores de risco para a osteonecrose do canal auditivo externo incluem a utilização de esteroides e quimioterapia e/ou fatores de risco locais como infeção ou trauma. A possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo deve ser considerada em doentes em tratamento com bifosfonatos e que apresentem sintomas do ouvido como dor ou corrimento, incluindo infeções crónicas do ouvido.

#### Dor musculoesquelética

Foi relatada dor óssea, articular e/ou muscular em doentes a tomar bifosfonatos. Na experiência pós-comercialização, estes sintomas raramente foram graves e/ou incapacitantes (ver secção 4.8). O tempo de aparecimento dos primeiros sintomas variou de um dia a vários meses após o início do tratamento. A maioria dos doentes teve um alívio dos sintomas após interrupção do tratamento. Um subgrupo teve uma recorrência dos sintomas quando retomou o mesmo medicamento ou outro bifosfonato.

#### Fraturas atípicas do fémur

Foram notificadas fraturas femorais subtrocanterianas e diafisárias atípicas com o tratamento com bifosfonatos, principalmente em doentes a receber tratamento prolongado para a osteoporose. Estas fraturas transversas ou oblíquas curtas podem ocorrer em qualquer local ao longo do fémur, desde imediatamente abaixo do pequeno trocanter até imediatamente acima da zona supracondiliana. Essas fraturas ocorrem após um traumatismo ligeiro, ou sem traumatismo, e alguns doentes sentem dor na coxa ou virilha, muitas vezes associadas às características imagiológicas de fraturas de esforço, semanas ou meses antes de apresentarem uma fratura femoral completa. As fraturas são muitas vezes bilaterais; portanto o fémur contra-lateral deve ser observado em doentes tratados com bifosfonatos que tenham sofrido uma fratura do eixo femoral. Também foi notificada cicatrização deficiente destas fraturas. Deve ser considerada a descontinuação da terapêutica com bifosfonatos em doentes com suspeita de uma fratura atípica do fémur na sequência da avaliação do doente, com base numa avaliação risco/benefício individual.

Durante o tratamento com bifosfonatos os doentes devem ser aconselhados a notificar qualquer dor na coxa, anca ou virilha e qualquer doente que apresente estes sintomas deve ser avaliado relativamente a uma fratura de fémur incompleta.

#### Reações cutâneas

Na experiência pós-comercialização, houve notificações raras de reações cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica.

#### Esquecimento da dose

Deve-se informar as doentes, que se esquecerem de tomar a dose semanal de Ácido Alendrónico Pentafarma 70 mg, deverão tomar um comprimido na manhã seguinte ao dia que se recordarem. Não devem tomar dois comprimidos no mesmo dia, mas manter a toma de um comprimido por semana, no dia por elas escolhido, conforme previamente planeado.

#### Compromisso renal

O alendronato não está recomendado para doentes com compromisso renal com valores de depuração de creatinina inferiores a 35 ml/min (ver secção 4.2).

#### Metabolismo ósseo e mineral

Dever-se-á ter em consideração outras causas da osteoporose, para além da deficiência de estrogéneos e do envelhecimento.

A hipocalcemia deve ser corrigida antes de iniciar a terapêutica com alendronato (ver secção 4.3). Outras perturbações que afetam o metabolismo dos sais minerais (como por exemplo, deficiência de vitamina D e hipoparatiroidismo) deverão também ser eficazmente tratadas. O cálcio sérico e os sintomas de hipocalcemia deverão ser monitorizados durante a terapêutica com Ácido Alendrónico Pentafarma nos doentes nesta situação.

Devido aos efeitos positivos do alendronato no aumento mineral do osso, podem ocorrer diminuições no cálcio e fosfato séricos especialmente em doentes a tomar glucocorticoides, nos quais a absorção de cálcio pode estar diminuída. Estas diminuições são geralmente pequenas e assintomáticas. Contudo, houve relatos raros de hipocalcemia sintomática, que foram ocasionalmente graves e que ocorreram geralmente em doentes com predisposição para esta situação (por exemplo, hipoparatiroidismo, deficiência em vitamina D e com má absorção de cálcio).

É especialmente importante que as doentes a tomar glucocorticoides assegurem uma ingestão adequada de cálcio e vitamina D.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

#### 4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Quando tomados ao mesmo tempo, é possível que os alimentos e bebidas (incluindo água mineral gaseificada), suplementos de cálcio, anti-ácidos e outros medicamentos de administração oral interfiram na absorção do alendronato. Por isso, as doentes deverão esperar, pelo menos, 30 minutos após ingestão de alendronato, para poderem tomar outra medicação oral (ver secções 4.2 e 5.2).

Não se preveem outras interações medicamentosas de significado clínico. Nos estudos clínicos, foram administrados estrogénios (intravaginais, transdérmicos ou orais) concomitantemente com o alendronato, a algumas doentes. Não se identificou qualquer experiência adversa atribuível ao seu uso concomitante.

Uma vez que a utilização de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) está associada a irritação gastrointestinal, deve ser usada precaução durante a utilização concomitante com o alendronato.

Apesar de não terem sido realizados estudos específicos de interação, alendronato foi utilizado em estudos clínicos concomitantemente com uma vasta série de medicamentos frequentemente receitados, sem evidência de interações clínicas adversas.

#### 4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de alendronato em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva. O alendronato administrado durante a gravidez, em ratos, provocou distocia relacionada com hipocalcemia (ver secção 5.3).

Ácido Alendróico Pentafarma não deve ser utilizado durante a gravidez.

##### Amamentação

Desconhece-se se o alendronato/metabólitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. O alendronato não deve ser utilizado durante a amamentação.

##### Fertilidade

Os bifosfonatos são incorporados na matriz óssea, a partir da qual são libertados gradualmente durante um período de anos. A quantidade de bifosfonatos incorporada no osso adulto e, portanto, a quantidade disponível para a libertação na circulação sistémica, está diretamente relacionada com a dose e a duração da utilização de bifosfonatos (ver secção 5.2). Não existem dados acerca do risco fetal em humanos. Contudo, existe um risco teórico de dano fetal, predominantemente esquelético, se uma mulher engravidar após completar um ciclo de tratamento com bifosfonatos. Não foi estudado o impacto de determinadas variáveis no risco, tais como o tempo entre a interrupção da terapêutica com bifosfonatos e a conceção, a utilização de um determinado bifosfonato em particular e a via de administração (intravenosa versus oral).

#### 4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Ácido Alendróico Pentafarma sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, algumas reações adversas que foram notificadas com Ácido Alendróico podem afetar a capacidade de alguns doentes para conduzir ou utilizar máquinas. As respostas individuais ao Ácido Alendróico Pentafarma podem variar (ver secção 4.8).

#### 4.8. Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

Num estudo clínico, com a duração de um ano, em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose, foram semelhantes os perfis de segurança globais da dose semanal de Ácido Alendróico 70 mg (n=519) e da dose de 10 mg por dia de alendronato (n=370).

Em dois estudos, de conceção virtualmente idêntica, com duração de três anos, em mulheres pós-menopáusicas (alendronato 10 mg: n=196, placebo: n=397), os perfis de segurança globais de 10 mg por dia de alendronato e o placebo foram semelhantes.

No quadro seguinte são apresentadas as experiências adversas registadas pelos investigadores como possíveis, prováveis ou definitivamente relacionadas com o fármaco, quando ocorreram em  $\square$  1% em cada grupo de tratamento no estudo de um ano, ou em  $\square$  1% de doentes tratados com 10 mg por dia de alendronato, e numa incidência superior à verificada com o placebo, no estudo de três anos:

	Estudo de Um Ano		Estudo de Três Anos	
	Ácido Alendrónico 70 mg, dose semanal (n=519) %	alendronato 10 mg por dia (n=370) %	Alendronato 10 mg por dia (n=196) %	Placebo (n=397) %
<b>Gastrointestinais</b>				
dor abdominal	3,7	3,0	6,6	4,8
dispepsia	2,7	2,2	3,6	3,5
regurgitação ácida	1,9	2,4	2,0	4,3
náusea	1,9	2,4	3,6	4,0
distensão abdominal	1,0	1,4	1,0	0,8
obstipação	0,8	1,6	3,1	1,8
diarreia	0,6	0,5	3,1	1,8
disfagia	0,4	0,5	1,0	0,0
flatulência	0,4	1,6	2,6	0,5
gastrite	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
<b>Musculosqueléticas</b>				
Dor musculoesquelética (óssea, muscular ou das articulações)	2,9	3,2	4,1	2,5
Cãibras musculares	0,2	1,1	0,0	1,0
<b>Neurológicas</b>				
Cefaleia	0,4	0,3	2,6	1,5

Lista tabelada de reações adversas

Foram também registados durante os estudos clínicos e/ou uso pós-comercialização, as seguintes experiências adversas:

As frequências são definidas como: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Muito raros ( $< 1/10.000$  incluindo casos isolados)

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Termo da Experiência Adversa
Doenças do sistema imunitário:	Raros	reações de hipersensibilidade incluindo urticária e angiedema
Doenças do metabolismo e da nutrição:	Raros	hipocalcemia sintomática, frequentemente em associação com condições predisponentes para esta situação§
Doenças do sistema nervoso:	Frequentes	cefaleia, tonturas†
	Pouco frequentes	disgeusia†
Afeções oculares:	Pouco frequentes	inflamação dos olhos (uveíte, esclerite, episclerite)
Afeções do ouvido e do labirinto:	Frequentes	vertigens†
	Muito raros	Osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa de classe aos bifosfonatos)
Doenças gastrointestinais:	Frequentes	dor abdominal, dispepsia, obstipação, diarreia, flatulência, úlcera esofágica*, disfagia*, distensão abdominal, regurgitação ácida
	Pouco frequentes	náuseas, vômitos, gastrite, esofagite*, erosões esofágicas*, melena†
	Raros	estenose esofágica*, ulceração orofaríngea*, PUHs (perfurações, úlceras, hemorragias) da porção superior do trato gastrointestinal§
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:	Frequentes	alopecia†, prurido†
	Pouco frequentes	erupção cutânea, eritema
	Raros	erupção cutânea com fotossensibilidade, reações cutâneas graves incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica‡
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:	Muito frequentes	dor musculoesquelética (osso, músculo ou articulação) por vezes grave†§
	Frequentes	tumefação articular†
	Raros	osteonecrose do maxilar‡§; fraturas femorais subtrocantéricas e diafisárias atípicas (reação adversa da classe dos bifosfonatos)□
Perturbações gerais e alterações no local de administração:	Frequentes	astenia†, edema periférico†
	Pouco frequentes	sintomas transitórios semelhantes a uma resposta de fase aguda (mialgia, mal-estar e raramente febre), habitualmente em associação com o início do tratamento†

§Ver secção 4.4

†Nos Ensaios Clínicos a frequência foi idêntica no grupo de tratamento e no grupo do placebo.

\*Ver secções 4.2 e 4.4

‡Esta reação adversa foi identificada através da vigilância pós-comercialização. A frequência rara foi estimada com base nos ensaios clínicos relevantes

Identificada na experiência pós-comercialização.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9. Sobredosagem

Sintomas

Podem resultar da sobredosagem oral: hipocalcemia, hipofosfatemia e reações adversas na porção superior do trato gastrointestinal, tais como mal-estar gástrico, pirose, esofagite, gastrite ou úlcera.

Tratamento

Não se dispõe de informação específica sobre o tratamento da sobredosagem com alendronato. Deverão ser administrados leite ou anti-ácidos como adsorventes do alendronato. Devido ao risco de irritação esofágica, não deve ser induzido o vômito e a doente deve manter-se na posição vertical.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 9.6.2 - Aparelho locomotor. Medicamentos que atuam no osso e no metabolismo do cálcio. Bifosfonatos.

Código ATC: M05B A04

### Mecanismo de ação

A substância ativa de Ácido Alendrónico Pentafarma 70 mg, o alendronato sódico tri-hidratado é um bifosfonato que inibe a reabsorção osteoclástica óssea, sem afetar diretamente a formação óssea. Estudos pré-clínicos demonstraram a localização preferencial do alendronato para locais de reabsorção ativa. A atividade dos osteoclastos é inibida mas a sua mobilização ou ligação não são afetadas. O osso formado durante o tratamento com alendronato é de qualidade normal.

### Eficácia e segurança clínicas

#### Tratamento da osteoporose pós-menopáusia

A osteoporose é definida como 2,5 desvios padrão (DP) abaixo do valor médio da densidade mineral óssea (DMO) na coluna ou na anca de uma população jovem, ou como prévia fratura de fragilidade, independentemente da DMO.

Foi demonstrada a equivalência terapêutica da dose semanal de ácido alendrónico 70 mg (n=519) e da dose de 10 mg por dia de alendronato (n=370) num estudo multicêntrico, com duração de um ano, em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose. Os aumentos médios em relação aos valores iniciais da DMO da coluna lombar, ao fim do primeiro ano, foram de 5,1% (IC 95%: 4,8; 5,4%) no grupo a tomar 70 mg semanais e de 5,4% (IC 95%: 5,0; 5,8%) no grupo a tomar 10 mg diárias. Nos grupos a tomar 70 mg semanais e 10 mg diários, os aumentos médios da DMO foram, respetivamente, de 2,3% e de 2,9% no colo do fémur e de 2,9% e de 3,1% na totalidade da anca. Os dois grupos de tratamento foram também semelhantes no que respeita aos aumentos da DMO noutros locais do esqueleto.

Nos dois estudos iniciais sobre eficácia com conceção semelhante (n=994), bem como no estudo “Fracture Intervention Trial” (FIT: n=6.459) foram examinados os efeitos de alendronato na massa óssea e na incidência de fraturas em mulheres pós-menopáusicas.

Nos estudos iniciais sobre eficácia, os aumentos médios da DMO com alendronato 10 mg por dia, ao fim de três anos, foram de 8,8%, 5,9% e 7,8%, na coluna, colo do fémur e trocânter, respetivamente, em relação ao placebo. A DMO total do corpo também aumentou significativamente. Houve uma diminuição de 48% (alendronato 3,2% vs placebo 6,2%) na proporção de doentes tratadas com alendronato, que tiveram uma ou mais fraturas vertebrais, em relação às que receberam placebo. Na extensão de dois anos destes estudos, a DMO na coluna e no trocânter continuou a aumentar e a DMO no colo do fémur e na totalidade do corpo manteve-se.

O ensaio clínico FIT consistiu em dois estudos, controlados por placebo, utilizando alendronato diariamente (5 mg diários durante dois anos e 10 mg diários durante um ano ou durante mais dois anos):

FIT 1: Um estudo de três anos, em 2.027 doentes, que tinham já, pelo menos, uma fratura (compressão) vertebral. Neste estudo o alendronato diário reduziu a incidência de □ 1 nova fratura vertebral, em cerca de 47% (alendronato 7,9% vs. placebo 15,0%). Adicionalmente, foi observada uma redução estatisticamente significativa na incidência das fraturas da anca (1,1% vs. 2,2%, uma redução de 51%).

FIT 2: Um estudo de quatro anos, em 4.432 doentes com baixa massa óssea mas sem fratura vertebral inicial. Neste estudo, foi observada uma diferença significativa na análise do subgrupo de mulheres osteoporóticas (37% da população global que corresponde à anterior definição de osteoporose) na incidência das fraturas da anca (alendronato 1,0% vs. placebo 2,2%, uma redução de 56%) e na incidência de □ 1 fratura vertebral (2,9% vs. 5,8%, uma redução de 50%).

#### Achados laboratoriais

Foram observadas, em estudos clínicos, diminuições transitórias, ligeiras e assintomáticas do cálcio e do fosfato séricos em aproximadamente 18 e 10%, respetivamente, das doentes a tomar 10 mg por dia de alendronato versus aproximadamente 12 e 3% das que receberam placebo. Contudo, as incidências das diminuições do cálcio sérico para valores < 8,0mg/dl (2,0mmol/l) e do fosfato sérico para valores □ 2,0mg/dl (0,65mmol/l) foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento.

#### População pediátrica

O alendronato de sódio foi estudado num pequeno número de doentes de idade inferior a 18 anos com osteogénese imperfeita. Os resultados são insuficientes para suportar a sua utilização na população pediátrica com osteogénese imperfeita.

### 5.2. Propriedades farmacocinéticas

#### Absorção

Relativamente a uma dose intravenosa de referência, a biodisponibilidade oral média do alendronato, nas mulheres, foi de 0,64% para doses entre 5 e 70 mg, quando administradas após jejum noturno e duas horas antes de um pequeno-almoço padronizado. Quando o alendronato foi dado uma hora ou meia hora antes do pequeno-almoço padronizado a biodisponibilidade foi igualmente diminuída a um valor estimado de 0,46% e 0,39%. Nos estudos de osteoporose, o alendronato foi eficaz quando administrado pelo menos 30 minutos antes da primeira refeição ou bebida do dia.

A biodisponibilidade revelou-se insignificante quando o alendronato foi administrado com o pequeno-almoço padronizado ou até duas horas depois desta refeição. A administração de alendronato com café ou sumo de laranja reduziu-lhe a biodisponibilidade em aproximadamente 60%.

Em indivíduos saudáveis, a prednisona oral (20 mg, três vezes por dia, durante 5 dias), não produziu uma alteração clinicamente significativa na biodisponibilidade oral do alendronato (um aumento médio que variou entre 20% e 44%).

#### Distribuição

Estudos em ratos mostram que o alendronato se distribui transitoriamente pelos tecidos moles, após a administração intravenosa de 1 mg/kg mas depois é rapidamente redistribuído para o osso ou excretado na urina. O volume de distribuição médio no estado estacionário, exclusivo do osso, é de, pelo menos, 28 L, no ser humano. As concentrações do fármaco no plasma, após doses terapêuticas orais, são demasiado baixas para deteção laboratorial (< 5 ng/ml). A ligação às proteínas plasmáticas no homem é de aproximadamente 78%.

#### Biotransformação

Não há provas de que o alendronato seja metabolizado, nos animais ou nos seres humanos.

#### Eliminação

Após uma dose única intravenosa de <sup>14</sup>C-alendronato, cerca de 50% da radioatividade foi excretada na urina, em 72 horas, e pouca ou nenhuma radioatividade foi detetada nas fezes. Depois de uma dose única intravenosa de 10 mg de alendronato, a sua depuração renal foi de 71 ml/min e a depuração sistémica não excedeu 200 ml/min. As concentrações plasmáticas descenderam mais de 95%, em seis horas, após administração intravenosa. A semivida terminal, no ser humano, é estimada como excedendo 10 anos, refletindo a libertação do alendronato, a partir do esqueleto. O alendronato não é eliminado através dos sistemas ácido ou alcalino de transporte do rim do rato, não se prevendo assim que, no ser humano, interfira na excreção de outros medicamentos, através desses sistemas.

#### Compromisso renal

Os estudos pré-clínicos mostram que o fármaco não depositado no osso é rapidamente excretado na urina. Não se encontrou evidência de saturação da captação óssea após medicação crónica com doses intravenosas cumulativas até 35 mg/kg, em animais. Embora não haja informação clínica disponível, é provável que, tal como nos animais, a eliminação do alendronato por via renal esteja diminuída em doentes com compromisso da função renal. Por isso, poderá esperar-se uma acumulação algo maior de alendronato nos ossos, em doentes insuficientes renais (ver secção 4.2).

#### 5.3. Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos não revelaram qualquer risco especial para o ser humano, com base nos estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potenciais carcinogênicos. Os estudos em ratos demonstraram que o tratamento com alendronato, durante a gravidez, está associado com distocia nas progenitoras durante o parto, a qual está relacionada com hipocalcemia. Em estudos, demonstrou-se o aumento da incidência de ossificação fetal incompleta em ratos aos quais foram administradas doses elevadas. É desconhecida a relevância para os humanos.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1. Lista dos excipientes

Núcleo:

Celulose microcristalina 102

Croscarmelose sódica

Sílica coloidal anidra (Aerosil 200)

Fumarato sódico de estearilo

Revestimento: Opadry 20A28569 (hipromelose 2910 e talco).

### 6.2. Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3. Prazo de validade

4 anos.

### 6.4. Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### 6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos revestidos por película são acondicionados em blister de PVC-PVDC/Alu.

Cada embalagem contém 2, 4, 8 ou 12 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pentafarma - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.  
Rua da Tapada Grande, nº2 - Abrunheira  
2710-089 Sintra

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo 5837893 - 2 comprimidos revestidos por película, 70 mg, blisters de PVC-PVDC/Alu.

N.º de registo 5837992 - 4 comprimidos revestidos por película, 70 mg, blisters de PVC-PVDC/Alu.

N.º de registo 5838099 - 8 comprimidos revestidos por película, 70 mg, blisters de PVC-PVDC/Alu.

N.º de registo 5838198 - 12 comprimidos revestidos por película, 70 mg, blisters de PVC-PVDC/Alu.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 30 de Maio de 2006

Data da última renovação: 12 de dezembro de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO