

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ácido Alendrónico Jaba 70 mg comprimido revestido por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 91,35 mg de alendronato sódico tri-hidratado equivalente a 70 mg de ácido alendrónico como substância ativa.

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

Tratamento da osteoporose pós-menopáusia. Ácido Alendrónico Jaba reduz o risco de ocorrerem fraturas vertebrais e da anca.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

A dose recomendada é de um comprimido de 70 mg, uma vez por semana.

Para permitir uma absorção adequada do alendronato:

Ácido Alendrónico Jaba deve 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 a possibilidade de irritação local e esofágica e de reações adversas (ver secção 4.4):

- Ácido Alendrónico Jaba deve ser engolido só após o levantar de manhã com um copo cheio de água (pelo menos 200 ml);
- As doentes não devem 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 30 minutos após a toma do comprimido;

- As doentes não devem deitar-se nos 30 minutos após tomar Ácido Alendrónico Jaba;

- Ácido Alendrónico Jaba 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).

#### Idosos

Em estudos clínicos, não se observaram diferenças relacionadas com a idade, na eficácia ou nos perfis de segurança do alendronato. Por esse motivo, não são necessários ajustes posológicos nas doentes idosas.

#### Insuficiência renal

Não é necessário qualquer ajuste posológico para doentes com valores de TFG superiores a 35ml/min.

O alendronato não está recomendado nas doentes com insuficiência renal com valores de TFG inferiores a 35 ml/min, devido à falta de experiência clínica.

#### Uso pediátrico

O alendronato não foi estudado em crianças e não lhes deverá ser administrado.

O alendronato 70 mg, dose semanal, não foi investigado no tratamento da osteoporose induzida por glucocorticóides.

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 Alendrónico Jaba em cada doente individualmente, particularmente após 5 ou mais anos de utilização.

#### 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- Anomalias 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;

Ver também a secção 4.4.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O alendronato pode causar irritação local da mucosa gastrointestinal superior. Devido a um potencial agravamento de uma doença subjacente, deve administrar-se o alendronato com precaução em doentes com patologia ativa da porção superior do tubo digestivo, tais como disfagia, doença esofágica, gastrite, duodenite, úlceras ou com história recente (no ano anterior) de doença gastrointestinal major tal como úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal ativa ou cirurgia da porção superior do aparelho gastrointestinal com excepção de piloroplastia (ver secção 4.3).

Têm sido relatadas reações esofágicas (por vezes graves e necessitando de 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 retroesternal, azia recente ou o agravamento desta.

Em doentes com esófago de Barrett diagnosticado, os médicos devem considerar os benefícios e os potenciais riscos do alendronato individualmente para cada doente.

O risco de reações esofágicas adversas graves parece ser maior em doentes que não tomam devidamente o 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. Não pode ser excluída uma relação causal.

Foi relatada 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. A maioria destes doentes estava também em quimioterapia e corticosteróides. Foi também relatada osteonecrose do maxilar em doentes com osteoporose tratados com bifosfonatos por via oral.

Em doentes com fatores de risco concomitantes (por ex.: cancro, quimioterapia, radioterapia, corticosteróides, higiene dentária fraca, doença periodontal), deverá considerar-se a realização de exame dentário com odontologia preventiva apropriada previamente ao tratamento com bifosfonatos.

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 do benefício/risco individual.

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 das doentes teve um alívio dos sintomas após a interrupção do tratamento. Um subgrupo teve uma recorrência dos sintomas quando retomou o mesmo medicamento ou outro bifosfonato.

Deve-se informar as doentes, que se esquecerem de tomar a dose semanal de Ácido Alendrónico Jaba, 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.

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

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 se 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 Jaba nas doentes nesta situação.

Devido aos efeitos positivos do alendronato no aumento mineral do osso, podem ocorrer diminuições no cálcio e fosfato séricos. 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 glucocorticóides assegurem uma ingestão adequada de cálcio e vitamina D.

#### Fraturas atípicas do fémur

Foram notificadas fraturas femorais subtrocantéricas 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 trocânter 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 associada 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.

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, incluindo infeções crónicas do ouvido.

#### 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, antiácidos 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 secção 4.2 e secção 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 reação adversa atribuível ao seu uso concomitante.

Apesar de não terem sido realizados estudos específicos de interação, o 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

Não existem dados suficientes da utilização de alendronato em mulheres grávidas. Estudos em animais não revelaram efeitos prejudiciais diretos relativamente à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal ou desenvolvimento pós-natal. O alendronato administrado durante a gravidez, em ratos, provocou distocia relacionada com hipocalcemia (ver secção 5.3). De acordo com a indicação, o alendronato não deverá ser utilizado durante a gravidez.

##### Amamentação

Não se sabe se o alendronato é excretado no leite humano materno. De acordo com a indicação, o alendronato não deverá ser utilizado por mulheres que amamentam.

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

Não se observaram efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

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 ácido alendróico (n=370).

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

No quadro seguinte são apresentadas as reações adversas registadas pelos investigadores como possíveis, prováveis ou definitivamente relacionadas com o fármaco, quando ocorreram em  $\geq 1\%$  em cada grupo de tratamento no estudo de um ano, ou em  $\geq 1\%$  de doentes tratados com 10 mg por dia de ácido alendrónico, 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) %	Ácido alendrónico 10 mg por dia (n=370)%	Ácido alendrónico 10 mg por dia (n=196) %	Placebo (n=397) %
Gastrointestinais				
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
Musculosqueléticas				
Dor musculosquelética (óssea, muscular ou das articulações)	2,9	3,2	4,1	2,5
Cãibras musculares	0,2	1,1	0,0	1,0
Sistema Nervoso				
Cefaleia	0,4	0,3	2,6	1,5

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

[Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), Muito Raras ( $< 1/10.000$  incluindo casos isolados)]

Doenças do sistema imunitário:

Raras: reações de hipersensibilidade incluindo urticária e angioedema

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Raras: hipocalcemia sintomática, geralmente associada a predisposição para estas situações (ver secção 4.4.)

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes: cefaleia

**Afecções oculares:**

Raras: uveíte, esclerite, epiesclerite

**Doenças gastrointestinais:**

Frequentes: dor abdominal, dispepsia, obstipação, diarreia, flatulência, úlcera esofágica\*, disfagia\*, distensão abdominal, regurgitação ácida

Pouco frequentes: náusea, vômito, gastrite, esofagite\*, erosões esofágicas\*, melena

Raras: estreitamento esofágico\*, ulceração orofaríngea\*, PUHs (perfurações, úlceras, hemorragias) da porção superior do aparelho gastrointestinal (ver secção 4.4)

\*Ver secções 4.2 e 4.4

**Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:**

Pouco frequentes: exantema, prurido, eritema

Raras: exantema com fotossensibilidade

Muito raras e casos isolados: casos isolados de reações cutâneas graves, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica

**Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:**

Frequentes: dor musculoesquelética (óssea, muscular ou das articulações)

Raras: Fraturas femorais subtrocantericas e diafisárias atípicas (reação adversa da classe dos bifosfonatos). Foi relatada osteonecrose do maxilar em doentes tratados com bifosfonatos. A maioria dos relatos estão associados a doentes com cancro, mas também ocorreram em doentes que receberam tratamento para a osteoporose. A osteonecrose do maxilar está geralmente associada com extração dentária e/ou infeção local (incluindo osteomielite). Diagnóstico de cancro, quimioterapia, radioterapia, corticosteróides e higiene dentária fraca, são também considerados fatores de risco; dor musculoesquelética (óssea, muscular ou das articulações) grave (ver secção 4.4).

Muito raros: Osteonecrose do canal auditivo externo (reação adversa de classe aos bifosfonatos).

**Perturbações gerais e alterações no local de administração:**

Raras: sintomas transitórios tal como numa fase aguda de resposta (mialgia, mal-estar e raramente febre), tipicamente associados ao início do tratamento

Durante a experiência pós-comercialização foram também notificadas as seguintes reações adversas (frequência desconhecida):

Doenças do sistema nervoso: tonturas

Afecções do ouvido e do labirinto: vertigens

**Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:**

- tumefação das articulações

- fraturas de stress da parte proximal da diáfise femoral (ver secção 4.4)

Perturbações gerais e alterações no local de administração: astenia, edema periférico

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 ácido alendrónico versus aproximadamente 12 e 3% das que receberam placebo. Contudo, as incidências das diminuições do cálcio sérico para valores  $< 8,0\text{mg/dl}$  ( $2,0\text{mmol/l}$ ) e do fosfato sérico para valores  $\leq 2,0\text{mg/dl}$  ( $0,65\text{mmol/l}$ ) foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento.

#### 4.9 Sobredosagem

Podem resultar da sobredosagem per oral: hipocalcemia, hipofosfatemia e efeitos adversos na porção superior do aparelho gastrointestinal, tais como mal-estar gástrico, pirose, esofagite, gastrite ou úlcera. Não se dispõe de informação específica sobre o tratamento da sobredosagem com alendronato. Deverão ser administrados leite ou antiácidos 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

A substância ativa de Ácido Alendrónico Jaba, o ácido alendrónico, é um bifosfonato que inibe a reabsorção osteoclástica óssea, sem afetar diretamente a formação óssea. Estudos pré-clínicos demonstraram a localização preferencial do ácido alendrónico 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 ácido alendrónico é de qualidade normal.

#### Tratamento da osteoporose pós-menopáusicas

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, independente da DMO.

Foi demonstrada a equivalência terapêutica da dose semanal de alendronato 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, no primeiro ano, foram de 5,1% (95% CI: 4,8; 5,4%) no grupo a tomar 70 mg semanais e de 5,4% (95% CI: 5,0; 5,8%) no grupo a tomar 10 mg diários. 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 do alendronato na massa óssea e na incidência de fraturas em mulheres pós-menopáusicas.

Nos estudos iniciais sobre eficácia, os aumentos médios da DMO com ácido alendrónico 10 mg por dia, nos três anos, foram de 8,8%, 5,9% e 7,8%, na coluna, colo do fêmur 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 e no fêmur, e na totalidade do corpo manteve-se.

O ensaio clínico FIT consistiu em dois estudos, controlados por placebo, utilizando ácido alendrónico 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  $\geq 1$  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  $\geq 1$  fratura vertebral (2,9% vs 5,8%, uma redução de 50%).

## 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 nocturno 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% a 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 de equilíbrio, 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 evidência 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 desceram mais de 95%, em seis horas, após administração intravenosa. A semi-vida 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.

### Características nos doentes

Os estudos pré-clínicos mostram que o fármaco não depositado no osso é rapidamente excretado na urina. Não se encontrou evidência de saturação de 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 insuficiência 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 pré-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 carcinogénicos. 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 realizados em animais, 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

Celulose microcristalina  
Croscarmelose sódica

Sílica coloidal anidra  
Fumarato sódico de estearilo  
Opadry 20A28569 (hidroxipropilmetilcelulose e talco).

## 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

## 6.3 Prazo de validade

3 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, 8,12 ou 40 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 de utilização e manipulação.

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

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Jaba Recordati, S. A.  
Lagoas Park, Edifício 5, Torre C, Piso 3  
2740-298 Porto Salvo  
Portugal

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

Nº de registo: 5123625 - 2 comprimidos revestidos por película, 70 mg, blisters de PVC-PVdC/ALU.

Nº de registo: 5123633 - 4 comprimidos revestidos por película, 70 mg, blisters de PVC-PVdC/ALU.

Nº de registo: 5123641 - 8 comprimidos revestidos por película, 70 mg, blisters de PVC-PVdC/ALU.

Nº de registo: 5123658 - 12 comprimidos revestidos por película, 70 mg, blisters de PVC-PVdC/ALU.

APROVADO EM 26-12-2015 INFARMED
---------------------------------------

Nº de registo: 5123666 - 40 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: 11 de Julho de 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO