

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bonasol 70 mg soluzione orale settimanale

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose singola da 100 ml contiene 70 mg di alendronato (sotto forma di 91,35 mg di alendronato sodico triidrato).

Eccipienti:

Ogni dose (100 ml) contiene 80 mg di metil paraidrossibenzoato (E218), 20 mg di propil paraidrossibenzoato (E216) e 6 mg di Giallo Tramonto (E110). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

Soluzione opalescente di colore arancione.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'osteoporosi delle donne in età post-menopausale. L'alendronato riduce il rischio delle fratture delle vertebre e dell'anca.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per somministrazione orale.

Il dosaggio raccomandato è di una unità-dose da 70 mg (100 ml) una volta a settimana.

Non è stata stabilita la durata ottimale del trattamento con bifosfonati per l'osteoporosi. La necessità di un trattamento continuativo deve essere rivalutata periodicamente in ogni singolo paziente in funzione dei benefici e dei rischi potenziali di *Bonasol 70 mg Soluzione Orale settimanale*, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

Modo di somministrazione

Per consentire l'assorbimento adeguato di alendronato.

Bonasol 70 mg soluzione orale settimanale deve essere assunta almeno 30 minuti prima di ingerire qualsiasi alimento, bevanda o medicinale della giornata, accompagnata esclusivamente da acqua di rubinetto. E' probabile che altre bevande (inclusa l'acqua

minerale), cibi e medicinali riducano l'assorbimento dell'alendronato (vedere paragrafo 4.5).

Per facilitare il transito nello stomaco, riducendo così la possibilità di irritazione locale e dell'esofago ed eventuali effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.4)

- Le pazienti non dovrebbero distendersi fintanto che non abbiano mangiato qualcosa, il che deve avvenire almeno 30 minuti dopo l'assunzione della soluzione.
- Le pazienti non dovrebbero distendersi per almeno 30 minuti dopo l'assunzione di *Bonasol 70 mg soluzione orale settimanale*.
- *Bonasol 70 mg soluzione orale settimanale* deve essere ingerita soltanto al mattino al momento di alzarsi dal letto, sotto forma di una dose singola da 100 ml (intero contenuto del flaconcino) seguita da almeno 30 ml di acqua di rubinetto. È consentito assumere una quantità maggiore di acqua di rubinetto.
- *Bonasol 70 mg soluzione orale settimanale* non deve essere assunta al momento di coricarsi o prima di alzarsi al mattino.

Le pazienti devono assumere integratori di calcio e vitamina D se l'apporto dietetico non è adeguato (vedere paragrafo 4.4).

Uso in pazienti anziane: Dagli studi clinici non è emersa alcuna differenza età-correlata nei profili di efficacia o di sicurezza dell'alendronato. Pertanto non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nelle pazienti anziane.

Uso in presenza di danno renale: Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nelle pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (VFG) superiore a 35 ml/min. La somministrazione di alendronato non è raccomandata in pazienti con danno renale quando la VFG è inferiore a 35 ml/min per la mancanza di esperienze in proposito.

Uso nei bambini e negli adolescenti: L'uso di alendronato non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni a causa di dati insufficienti sulla sicurezza e sull'efficacia nelle condizioni associate con l'osteoporosi pediatrica (vedere anche paragrafo 5.1).

L'alendronato non è stato studiato in relazione al trattamento dell'osteoporosi indotta dai glucocorticoidi.

4.3 Controindicazioni

- Patologie dell'esofago ed altri fattori che ritardano lo svuotamento dell'esofago quali stenosi ed acalasia
- Incapacità di mantenersi con il busto eretto in piedi o sedute per almeno 30 minuti

- Ipersensibilità all'alendronato o ad uno qualsiasi dei suoi eccipienti
- Ipocalcemia
- Pazienti che presentano difficoltà nel deglutire liquidi
- Pazienti a rischio di aspirazione

Vedere anche il paragrafo 4.4 'Avvertenze speciali e precauzioni di impiego'.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni avverse a carico del tratto gastrointestinale superiore

Bonasol soluzione orale settimanale può provocare irritazione locale a carico della mucosa gastrointestinale superiore. Poiché esiste la possibilità di aggravamento della patologia di base, si deve usare cautela durante la somministrazione di Bonasol settimanale a pazienti con problemi del tratto digerente superiore, quali disfagia, malattie esofagee, gastrite, duodenite o ulcere, oppure a pazienti con un'anamnesi recente (entro l'ultimo anno) di una malattia importante dell'apparato digerente quali ulcera peptica, o sanguinamento gastro-intestinale attivo, o che sono state sottoposte a chirurgia del tratto digerente superiore (fatta eccezione per la piloroplastica) (vedere paragrafo 4.3). Per le pazienti con esofago di Barrett, i medici prescrittori devono valutare i benefici ed i rischi potenziali dell'alendronato su base individuale.

In pazienti che assumevano alendronato sono state segnalate reazioni a livello esofageo (talvolta gravi e tali da richiedere un ricovero ospedaliero) quali esofagite, ulcere ed erosioni esofagee, raramente seguite da stenosi esofagea. Pertanto, il medico deve fare particolare attenzione alla comparsa di qualsiasi segno o sintomo che indichi una possibile reazione esofagea ed avvisare la paziente di interrompere il trattamento con l'alendronato e di rivolgersi al medico nel caso in cui si verificano sintomi da irritazione esofagea quali disfagia, dolore durante la deglutizione o dolore retrosternale, oppure insorgenza o peggioramento di pirosi.

Il rischio di eventi indesiderati gravi a livello esofageo è maggiore nelle pazienti che non assumono l'alendronato in maniera appropriata e/o che continuano ad assumere l'alendronato dopo lo sviluppo di sintomi riferibili ad irritazione esofagea. E' molto importante che la paziente conosca bene e comprenda le modalità di assunzione del medicinale (vedere paragrafo 4.2 'Posologia e modo di somministrazione'). Le pazienti devono essere informate che la mancata osservazione di queste istruzioni può aumentare il rischio di problemi esofagei.

Sebbene nel corso di ampi studi clinici non sia stato osservato un aumento di rischio, sono stati segnalati (dopo la commercializzazione) rari casi di ulcere gastriche e duodenali, alcuni dei quali gravi ed associati a complicanze.

Osteonecrosi della mandibola/mascella In pazienti oncologiche, trattate con regimi terapeutici che comprendevano bifosfonati somministrati principalmente per via endovenosa, sono stati osservati casi di osteonecrosi della mandibola/mascella, generalmente associata ad estrazione dentale e/o infezione locale (osteomielite inclusa). Molte di queste pazienti erano trattate anche con chemioterapia e corticosteroidi. Osteonecrosi della mandibola/mascella è stata anche riportata in pazienti con osteoporosi in trattamento con bifosfonati orali.

I seguenti fattori di rischio devono essere presi in considerazione in fase di valutazione del rischio individuale di sviluppare osteonecrosi della mandibola/mascella:

- potenza del bifosfonato (massima per l'acido zoledronico), via di somministrazione (vedere sopra) e dose cumulativa
- cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, fumo
- anamnesi di malattia odontoiatrica, scarsa igiene orale, malattia periodontale, procedure odontoiatriche invasive e protesi dentarie con scarsa aderenza

Prima di iniziare il trattamento con i bisfosfonati orali in pazienti in condizioni di salute dentale scadente deve essere presa in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure odontoiatriche preventive.

Durante il trattamento, queste pazienti devono evitare, per quanto possibile, procedure odontoiatriche invasive. Nelle pazienti che sviluppano osteonecrosi della mandibola/mascella durante la terapia con bifosfonati, la chirurgia odontoiatrica può aggravare la loro condizione. Per le pazienti che necessitano di chirurgia dentale, non esistono dati tali da suggerire che l'interruzione del trattamento con i bifosfonati possa ridurre il rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella. Il giudizio clinico del medico deve guidare il programma di gestione di ciascuna paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

Durante il trattamento con bifosfonati tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, a sottoporsi a periodici controlli odontoiatrici e a segnalare qualsiasi tipo di sintomo orale, come mobilità, dolore o gonfiore dentale.

Osteonecrosi del canale uditivo esterno

È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bisfosfonati, prevalentemente in associazione a terapie di lungo termine. Tra i possibili fattori di rischio dell'osteonecrosi del canale uditivo esterno sono inclusi l'uso di steroidi e la chemioterapia e/o fattori di rischio locali quali infezione o trauma. L'eventualità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere valutata in pazienti trattate con bisfosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

Dolore muscoloscheletrico

Nelle pazienti trattate con bifosfonati sono stati segnalati dolore a carico delle ossa, delle articolazioni e dei muscoli. Nell'esperienza dopo la commercializzazione tali sintomi sono stati raramente di grado severo e/o invalidanti (vedere paragrafo '4.8). I tempi di esordio dei sintomi sono risultati variabili da un giorno a vari mesi dall'inizio del trattamento. La maggior parte delle pazienti ha riportato un sollievo dai sintomi dopo la sospensione del medicinale. Un sottogruppo di pazienti ha presentato una recidiva dei sintomi dopo aver ripreso il medesimo medicinale oppure un bifosfonato diverso.

Fratture atipiche del femore

Sono state riportate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bisfosfonati per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte, possono verificarsi in qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato con reperti di diagnostica per immagini a evidenze radiografiche di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. E' stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bisfosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale.

Durante il trattamento con bisfosfonati i pazienti devono essere informati di segnalare qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e qualsiasi paziente che manifesti tali sintomi deve essere valutato per la presenza di un'incompleta frattura del femore.

Reazioni cutanee

Nell'esperienza post-commercializzazione sono stati riportati rari casi di gravi reazioni cutanee, tra cui sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica.

Dose saltata

I pazienti devono essere informati che, se dimenticano una dose di *Bonasol 70 mg Soluzione Orale*, devono assumere una singola dose unitaria (100 ml) il mattino successivo al giorno in cui si sono accorti della dimenticanza. Non devono assumere due dosi nello stesso giorno ma devono riprendere l'assunzione di una singola dose

unitaria alla settimana, come inizialmente stabilito nel giorno prescelto.

Danno renale

L'uso dell'alendronato non è raccomandato nelle pazienti con danno renale con VFG inferiore a 35 ml/min, (vedere paragrafo 4.2).

Metabolismo osseo e minerale

Si devono considerare altre cause di osteoporosi oltre alla carenza di estrogeni e all'età.

L'ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare la terapia con alendronato (vedere paragrafo 4.3). Vanno trattati efficacemente anche altri disordini del metabolismo minerale (come una carenza di vitamina D ed ipoparatiroidismo). Nelle pazienti con queste condizioni cliniche deve essere effettuato il monitoraggio del calcio sierico e dei sintomi di ipocalcemia nel corso del trattamento con Bonasol settimanale.

A causa degli effetti positivi dell'alendronato sull'incremento della mineralizzazione dell'osso, può verificarsi una riduzione dei livelli sierici del calcio e del fosfato, specialmente nei pazienti che assumono glucocorticoidi nei quali l'assorbimento di calcio può essere ridotto. Di solito, tali riduzioni sono modeste ed asintomatiche. Tuttavia vi sono state alcune rare segnalazioni di ipocalcemia sintomatica, qualche volta gravi, che si sono verificate in soggetti con condizioni predisponenti (quali ipoparatiroidismo, carenza di vitamina D e malassorbimento del calcio). E' particolarmente importante assicurare un adeguato apporto di calcio e vitamina D in pazienti in terapia con glucocorticoidi.

Eccipienti

Questo medicinale contiene lo 0,15 % del volume in etanolo (alcol), ovvero fino a 115 mg per dose, pari a 3 ml di birra o a 1,3 ml di vino per ogni dose. E' dannoso per i soggetti alcolisti. Questo dev'essere tenuto presente per i gruppi ad alto rischio come le pazienti che soffrono di malattie epatiche o epilessia.

Bonasol 70 mg soluzione orale settimanale contiene il colorante Giallo Tramonto (E110), metil paraidrossibenzoato (E218) e propil paraidrossibenzoato (E216) che possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Se assunti contemporaneamente, è probabile che alimenti e bevande (compresa l'acqua minerale), integratori di calcio, antiacidi ed altri medicinali per uso orale interferiscano con l'assorbimento dell'alendronato. Pertanto, le pazienti devono lasciare trascorrere

almeno 30 minuti dopo aver preso l'alendronato prima dell'assunzione orale di qualsiasi altro medicinale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Non sono prevedibili altre interazioni con medicinali di importanza clinica. Negli studi clinici alcune pazienti sono state trattate con estrogeni (per via intravaginale, transdermica o orale) mentre ricevevano alendronato. Non sono stati osservati effetti indesiderati attribuibili all'uso concomitante di questi medicinali.

Poiché l'uso di FANS è associato ad irritazione gastrointestinale, è opportuno prestare particolare attenzione quando questi medicinali vengono assunti contemporaneamente all'alendronato.

Sebbene non siano stati eseguiti studi specifici di interazione, l'alendronato è stato utilizzato negli studi clinici in associazione con una vasta gamma di medicinali di uso comune senza dare luogo ad evidenze di effetti avversi di rilevanza clinica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso dell'alendronato in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. L'alendronato somministrato a ratte in gravidanza ha provocato distocia associata a ipocalcemia nelle madri (vedere paragrafo 5.3).

Bonasol 70mg Soluzione Orale settimanale non deve essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se nella specie umana l'alendronato sia escreto nel latte materno. Un rischio per il neonato/lattante non può essere escluso. L'alendronato non deve essere utilizzato in donne che allattano.

Fertilità

I bisfosfonati sono incorporati nella matrice dell'osso, dalla quale sono gradualmente rilasciati nell'arco di anni. Il quantitativo di bisfosfonati incorporati nell'osso dell'adulto, e quindi, il quantitativo disponibile per il rilascio nella circolazione sistemica, è direttamente correlato alla dose e alla durata dell'uso di bisfosfonati (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati sul rischio fetale nell'uomo. Tuttavia, vi è un rischio teorico di danno fetale, principalmente scheletrico, se una donna rimane incinta dopo aver completato un ciclo di terapia con bisfosfonati. Non è stato studiato l'impatto sul rischio di variabili quali il tempo che intercorre tra la cessazione della terapia con

bisfosfonati e il concepimento, il tipo di bisfosfonato usato e la via di somministrazione (via endovenosa contro via orale).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'alendronato non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, alcune reazioni avverse che sono state riportate con l'alendronato possono influire sulla capacità di alcune pazienti di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. Le reazioni individuali verso Bonasol soluzione orale settimanale possono essere diverse (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

In uno studio della durata di un anno che ha coinvolto donne in post-menopausa e con osteoporosi, i profili generali di sicurezza delle compresse di alendronato con somministrazione settimanale (n=519) ed alendronato 10 mg/die (n=370) sono risultati simili.

In due studi della durata di tre anni, con schema virtualmente identico, eseguiti su donne in post-menopausa (alendronato 10 mg: n=196; placebo: n= 397), i profili generali di sicurezza per l'alendronato 10 mg/die e per placebo sono risultati simili.

Gli eventi avversi segnalati dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlabili al medicinale sono riportati nella tabella seguente quando, nello studio della durata di un anno, si sono verificati in una percentuale $\geq 1\%$ in uno qualsiasi dei due gruppi di trattamento, oppure quando, negli studi della durata di tre anni, si sono verificati in una percentuale $\geq 1\%$ nei pazienti trattati con alendronato 10 mg/die e con una frequenza maggiore di quanto osservato per le pazienti trattate con placebo:

	<i>Studio durato un anno</i>		<i>Studi durati tre anni</i>	
	<i>Alendronato compressa settimanale (n=519) %</i>	<i>Alendronato 10 mg/die (n=370) %</i>	<i>Alendronato 10 mg/die (n=196) %</i>	<i>Placebo (n=397) %</i>
<i>Effetti gastrointestinali</i>				
Dolore addominale	3,7	3,0	6,6	4,8
Dispepsia	2,7	2,2	3,6	3,5
Rigurgito acido	1,9	2,4	2,0	4,3
Nausea	1,9	2,4	3,6	4,0
Distensione	1,0	1,4	1,0	0,8

	<i>Studio durato un anno</i>		<i>Studi durati tre anni</i>	
	<i>Alendronato compressa settimanale (n=519) %</i>	<i>Alendronato 10 mg/die (n=370) %</i>	<i>Alendronato 10 mg/die (n=196) %</i>	<i>Placebo (n=397) %</i>
addominale				
Stipsi	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
Flatulenza	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastrite	0,2	1,1	0,5	1,3
Ulcera gastrica	0,0	1,1	0,0	0,0
Ulcera esofagea	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Effetti muscoloscheletrici</i>				
Dolori muscoloscheletrici (ossei, muscolari o articolari)	2,9	3,2	4,1	2,5
Crampi muscolari	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Effetti neurologici</i>				
Cefalea	0,4	0,3	2,6	1,5

Durante gli studi clinici e/o l'uso post marketing sono stati segnalati anche i seguenti effetti indesiderati:

Le frequenze sono definite come segue: [Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Molto raro ($< 1/10.000$ comprese le segnalazioni isolate)]

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: reazioni di ipersensibilità inclusi orticaria ed angioedema

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Raro: ipocalcemia sintomatica, spesso associata a condizioni predisponenti (vedere paragrafo 4.4)

Patologie del sistema nervoso:

Comune: cefalea, capogiri[†]

Non comune: disgeusia[†]

Patologie dell'occhio:

Non comune : infiammazioni dell'occhio (uveite, sclerite, episclerite)

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Comune: vertigini[†]

Patologie gastrointestinali:

Comune: dolore addominale, dispepsia, stipsi, diarrea, flatulenza, ulcera esofagea*, disfagia*, distensione addominale, rigurgito acido
Non comune: nausea, vomito, gastrite, esofagite*, erosioni esofagee*, melena[†]

Raro: stenosi esofagea*, ulcerazione orofaringea*, perforazione, ulcerazione, sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore (vedere paragrafo 4.4)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: Alopecia[†], prurito[†]

Non comune: eruzione cutanea, eritema

Raro: eruzione cutanea con fotosensibilità, gravi reazioni cutanee tra cui sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica[‡]

Patologie del sistema muscoloscheletrico:

Molto comune: dolori muscoloscheletrici (ossei, muscolari o articolari)[†] (vedere paragrafo 4.4)

Comune: gonfiore delle articolazioni[†]

Raro: Nei pazienti trattati con bifosfonati sono stati segnalati casi di osteonecrosi della mandibola/mascella. La maggior parte di queste segnalazioni riguarda pazienti oncologiche, ma si sono verificati casi anche in pazienti trattati per osteoporosi. Solitamente, l'osteonecrosi della mandibola/mascella è associata con estrazione dentaria e/o infezione locale (inclusa l'osteomielite). Sono considerati fattori di rischio anche diagnosi di tumore, chemioterapia, radioterapia, terapia con corticosteroidi e scarsa igiene orale; dolori muscoloscheletrici gravi (ossei, muscolari o articolari) (vedere paragrafo 4.4); Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bisfosfonati)[‡] e fratture da stress della diafisi prossimale del femore (vedere paragrafo 4.4).

Molto raro: osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa di classe dei bisfosfonati)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune: astenia[†], edema periferico[†]

Non comune: sintomi transitori come da risposta di fase acuta (mialgia, malessere e raramente, febbre), tipicamente in associazione con l'inizio della terapia[†].

[†]La frequenza negli Studi Clinici è stata simile sia nel gruppo trattato con il farmaco che in quello trattato con placebo.

*Vedere paragrafi 4.2 e 4.4

[‡]Questa reazione avversa è stata identificata tramite il monitoraggio post-commercializzazione. La frequenza di "raro" è stata stimata in base a studi clinici rilevanti.

⊥ Riportate durante l'esperienza post-commercializzazione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Un sovradosaggio orale può determinare ipocalcemia, ipofosfatemia ed effetti indesiderati a carico del tratto gastrointestinale superiore quali disturbi gastrici, pirosi, esofagite, gastrite o ulcere.

Trattamento

Non sono disponibili dati specifici sul trattamento del sovradosaggio con alendronato. In caso di sovradosaggio somministrare latte o antiacidi che si legano all'alendronato. A causa del rischio di irritazione dell'esofago, non si deve indurre il vomito e la paziente va mantenuta con il busto in posizione eretta.

5 PROPRIETA'FAMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Medicinali per il trattamento delle malattie delle ossa, bifosfonati.

Codice ATC: M05B A04

Meccanismo d'azione

Il principio attivo di Bonasol soluzione orale settimanale, l'alendronato (sotto forma di alendronato triidrato), è un bifosfonato con azione anti-osteoclastica che non esplica alcun effetto diretto sulla formazione dell'osso. Studi preclinici hanno mostrato che l'alendronato si localizza in maniera preferenziale nei siti di riassorbimento attivo. Viene inibita l'attività, ma il reclutamento e l'adesione degli osteoclasti non sono alterati. Il tessuto osseo formatosi durante il trattamento con l'alendronato è qualitativamente normale.

Efficacia e sicurezza clinica

Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale

L'osteoporosi viene definita come valore di DMO del rachide o dell'anca inferiore di 2,5 SD rispetto al valore medio di una popolazione giovane normale, o come anamnesi di una

precedente frattura per fragilità, indipendentemente dalla DMO.

L'equivalenza terapeutica dell'alendronato 70 mg in monosomministrazione settimanale (n=519) e dell'alendronato 10 mg/die (n=370) è stata dimostrata in uno studio multicentrico, di un anno, su donne in post-menopausa con osteoporosi. Dopo un anno, gli aumenti medi della DMO della colonna lombare dal basale sono stati di 5,1% (95% CI: 4,8, 5,4%) nel gruppo trattato con 70 mg in monosomministrazione settimanale e di 5,4% (95% CI: 5,0, 5,8%) nel gruppo trattato con 10 mg die. Gli aumenti medi della DMO sono stati del 2,3% e del 2,9% a livello del collo del femore e del 2,9% e 3,1% in tutta l'anca nei gruppi trattati rispettivamente con 70 mg in monosomministrazione settimanale e 10 mg una volta al giorno. I due gruppi sono risultati simili anche riguardo agli aumenti dei valori di DMO in altri distretti ossei.

Gli effetti dell'alendronato sulla massa ossea e sull'incidenza di fratture in donne in post-menopausa sono stati studiati in due studi iniziali sull'efficacia, di disegno identico (n=994) e nel Fracture Intervention Trial (FIT: n=6.459).

Negli studi iniziali sull'efficacia, gli aumenti medi della densità minerale ossea (DMO), dopo somministrazione di alendronato 10 mg/die confrontati con placebo a tre anni sono stati pari all' 8,8%, 5,9% e 7,8% a livello del rachide, del collo del femore e del trocantere, rispettivamente. Anche la DMO dell'organismo in toto è aumentata in maniera significativa. E' stata osservata una riduzione del 48% (alendronato 3,2% vs placebo 6,2%) nel numero di pazienti trattate con alendronato, con una o più fratture vertebrali rispetto a quelle che avevano ricevuto placebo.

Nell'estensione a due anni di questi studi, la DMO ha continuato ad aumentare a livello del rachide e del trocantere e si è mantenuta stabile a livello del collo del femore e dell'organismo in toto.

Il FIT è consistito in due studi controllati con placebo, utilizzando alendronato (5 mg die per due anni e 10 mg die per uno o due ulteriori anni):

- FIT 1: Uno studio della durata di tre anni condotto su 2.027 pazienti che presentavano almeno una frattura vertebrale (da compressione) al basale. In questo studio l'alendronato somministrato giornalmente ha ridotto del 47% l'incidenza di ≥ 1 nuova frattura vertebrale (alendronato 7,9% vs. placebo 15,0%). Inoltre, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa nell'incidenza di fratture dell'anca (1,1% vs. 2,2%, una riduzione del 51%).
- FIT 2: Uno studio della durata di quattro anni su 4.432 pazienti con una ridotta massa ossea ma senza fratture vertebrali al basale. In

questo studio è stata osservata una differenza significativa nell'analisi del sottogruppo delle donne osteoporotiche (37% della popolazione globale dello studio, con osteoporosi secondo la definizione di cui sopra) nell'incidenza di fratture dell'anca (alendronato 1,0% vs placebo 2,2%, una riduzione del 56%) e nell'incidenza di ≥ 1 frattura vertebrale (2,9% vs. 5,8%, una riduzione del 50%).

Dati di laboratorio

Negli studi clinici sono state riportate riduzioni asintomatiche, lievi e transitorie dei livelli sierici di calcio e di fosfato rispettivamente nel 18% e nel 10% circa delle pazienti in trattamento con alendronato 10 mg/die rispetto a 12% e 3% circa delle pazienti trattate con placebo. Tuttavia, le incidenze delle riduzioni del calcio sierico fino a $< 8,0$ mg/dl (2,0 mmol/l) e del fosfato sierico fino a $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) rilevate nei due gruppi di trattamento sono risultate simili.

Popolazione pediatrica

L'alendronato è stato studiato in un esiguo numero di pazienti di età inferiore a 18 anni con osteogenesi imperfetta. I risultati sono insufficienti per supportare l'uso dell'alendronato in pazienti pediatriche con osteogenesi imperfetta.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Rispetto ad una dose di riferimento, somministrata per via endovenosa, la biodisponibilità orale media dell'alendronato nelle donne è risultata dello 0,64% per dosi comprese tra 5 e 70 mg somministrate dopo il digiuno notturno e due ore prima di una colazione standardizzata. Allo stesso modo, la biodisponibilità si è ridotta a circa lo 0,46% e lo 0,39% dopo somministrazione dell'alendronato un'ora o mezz'ora prima di una colazione standardizzata. Negli studi sull'osteoporosi, l'alendronato è risultato efficace quando è stato somministrato almeno 30 minuti prima dell'assunzione del primo alimento o bevanda della giornata.

La biodisponibilità è stata trascurabile quando l'alendronato è stato somministrato con o entro le due ore da una colazione standardizzata. La somministrazione concomitante di alendronato e caffè o succo d'arancia ne ha ridotto la biodisponibilità di circa il 60%.

In soggetti sani, il prednisone somministrato per via orale (20 mg 3 volte al giorno per cinque giorni) non ha prodotto cambiamenti clinicamente importanti nella biodisponibilità orale dell'alendronato (un incremento medio dal 20% al 44%).

Distribuzione

Studi su ratti hanno dimostrato che, dopo somministrazione endovenosa di 1 mg/kg, l'alendronato inizialmente distribuito ai tessuti molli, si ridistribuisce a livello dell'osso o viene eliminato nelle urine. Il volume medio di distribuzione allo steady state, esclusivo dell'osso, è di almeno 28 litri per la specie umana.

Le concentrazioni plasmatiche del medicinale, dopo la somministrazione di dosi orali terapeutiche, sono troppo basse per essere rilevate analiticamente (<5 ng/ml). Nell'uomo, il legame con le proteine plasmatiche è di circa il 78%.

Biotrasformazione

Non vi è evidenza che negli animali o nell'uomo l'alendronato venga metabolizzato.

Eliminazione

Dopo una singola dose endovenosa di alendronato marcato [¹⁴C], circa il 50% della radioattività assorbita è stato eliminato attraverso le urine entro 72 ore, e non è stata riscontrata radioattività, se non minima, nelle feci. Dopo la somministrazione di una singola dose endovenosa da 10 mg, la clearance renale dell'alendronato è stata di 71 ml/min, e la clearance sistemica non ha superato i 200 ml/min. Le concentrazioni plasmatiche si sono ridotte di oltre il 95% entro sei ore dalla somministrazione endovenosa. L'emivita terminale nella specie umana è stata stimata superiore a dieci anni, riflettendo il rilascio dell'alendronato dallo scheletro.

Nei ratti, l'escrezione renale dell'alendronato non avviene attraverso i sistemi di trasporto acido-base, e pertanto non si prevede che nell'uomo possa interferire a questo livello con l'eliminazione di altri medicinali.

Danno renale

Gli studi preclinici dimostrano che il medicinale che non si deposita nell'osso viene eliminato rapidamente attraverso le urine. Negli animali, dopo la somministrazione cronica di dosi cumulative fino a 35 mg/kg, non è stata rilevata alcuna evidenza di saturazione della captazione da parte del tessuto osseo. Sebbene non siano disponibili informazioni cliniche al riguardo, è probabile che, come negli animali, l'eliminazione dell'alendronato attraverso il rene sia ridotta in pazienti con danno renale. Pertanto, si potrebbe prevedere un accumulo osseo leggermente superiore di alendronato a livello osseo in pazienti con danno renale (vedere paragrafo 4.2 'Posologia e modo di somministrazione').

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non indicano alcun rischio specifico per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Studi eseguiti su ratti hanno dimostrato che il trattamento con alendronato durante la

gravidanza è stato associato a distocia associato ad ipocalcemia nelle madri. Negli studi, i ratti ai quali sono state somministrate le dosi più elevate, hanno manifestato una maggiore incidenza di ossificazione fetale incompleta. Non è nota la rilevanza di tali osservazioni per l'uomo.

6 INFORMAZIONI FARMACOLOGICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gomma xanthan (E415),
Ciclamato di sodio (E952),
Sucralosio (E955),
Giallo tramonto FCF (E110),
Metil paraidrossibenzoato (E218),
Propil paraidrossibenzoato (E216)
Aroma di arancia contenente etanolo e idrossianisolo butilato
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone trasparente in polietilene tereftalato (PET) con chiusura a prova di manomissione, dotato di rivestimento in polietilene a bassa densità, in confezioni da 1,2, 4, e 12 flaconi. Ogni flacone contiene 100 ml di soluzione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Soltanto per uso singolo.
Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BRUNO FARMACEUTICI S.P.A.
Via delle Ande, 15
00144 Roma

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BONASOL 70 mg soluzione orale - 1 flacone in PET:
040622019

BONASOL 70 mg soluzione orale - 2 flaconi in PET:
040622021

BONASOL 70 mg soluzione orale - 4 flaconi in PET:
040622033

BONASOL 70 mg soluzione orale - 12 flaconi in PET:
040622045

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

26 Agosto 2011

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO