

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALENDRONATO Sandoz 70 mg compresse

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 70 mg di acido alendronico (come alendronato di sodio triidrato).

Eccipiente: 142.64 mg lattosio monoidrato per compressa

Per la lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compressa da bianca a biancastra, ovale, con impresso "AN 70" su un lato e il logo Arrow sull'altro.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale. Alendronato riduce il rischio di fratture vertebrali e dell'anca.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per uso orale.

La dose consigliata è di 1 compressa da 70 mg alla settimana.

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

Come ottenere un soddisfacente assorbimento di alendronato

ALENDRONATO Sandoz 70 mg compresse deve essere assunto a stomaco vuoto, al mattino, immediatamente dopo essersi alzati, solo con acqua naturale, almeno 30 minuti prima del primo alimento, bevanda o medicinale della giornata. Altre bevande (inclusa l'acqua minerale), il cibo e alcuni farmaci potrebbero ridurre l'assorbimento di alendronato (vedere paragrafo 4.5).

Per facilitare il rilascio a livello gastrico e quindi ridurre il rischio di irritazione/effetti collaterali locali e a carico dell'esofago (vedere paragrafo 4.4)

- ALENDRONATO Sandoz 70 mg compresse deve essere assunto solo al mattino dopo essersi alzati dal letto, con un bicchiere pieno di acqua (non meno di 200 ml).
- ALENDRONATO Sandoz compresse deve essere ingerito intero. Le compresse non devono essere spezzate, masticate, succhiate o fatte sciogliere in bocca, a causa del rischio di ulcerazione orofaringea.
- I pazienti non devono sdraiarsi prima di aver consumato il primo pasto del giorno, il che dovrà avvenire almeno 30 minuti dopo l'assunzione della compressa.
- I pazienti non devono sdraiarsi nei 30 minuti successivi all'assunzione di ALENDRONATO Sandoz 70 mg compresse.

- ALENDRONATO Sandoz 70 mg compresse non deve essere assunto al momento di coricarsi o prima di alzarsi al mattino.

In caso di dieta inadeguata, i pazienti devono ricevere un supplemento di calcio e vitamina D (vedere paragrafo 4.4).

Uso nei pazienti anziani

Negli studi clinici non si è osservata alcuna differenza correlata all'età in relazione ai profili di efficacia o sicurezza di alendronato. Quindi nei pazienti anziani non è necessario nessun aggiustamento della dose.

Uso nei pazienti con funzionalità renale compromessa

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (VFG) superiore a 35 ml/min. Alendronato non è raccomandato nei pazienti con funzionalità renale compromessa se la VFG è inferiore a 35 ml/min, in quanto non vi è alcuna esperienza al riguardo.

Uso nei pazienti con funzionalità epatica compromessa

Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Pazienti pediatrici

Il sodio alendronato non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 18 anni a causa dei dati insufficienti sulla sicurezza e l'efficacia in condizioni associate con l'osteoporosi pediatrica (vedere anche il paragrafo 5.1).

ALENDRONATO Sandoz 70 mg compresse non è stato studiato nel trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti
- Anomalie esofagee e altri fattori che ritardano lo svuotamento esofageo, come stenosi o acalasia.
- Incapacità di stare in piedi o seduti eretti per almeno 30 minuti.
- Ipocalcemia.

Vedere anche il paragrafo 4.4.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Alendronato può provocare irritazione locale alla mucosa gastrointestinale superiore. Poiché sussiste un rischio di peggioramento della malattia di base, prestare cautela se alendronato viene somministrato a pazienti con problemi del tratto gastrointestinale superiore in fase attiva, quali disfagia, malattia dell'esofago (compresa esofagite di Barrett nota), gastrite, duodenite o ulcere, o in caso di recenti gravi malattie gastrointestinali (occorse durante l'ultimo anno) quali ulcera gastrica, emorragia gastrointestinale attiva o intervento chirurgico a carico del tratto gastrointestinale superiore a eccezione della piloroplastica (vedere paragrafo 4.3).

In pazienti con accertato esofago di Barrett, i medici devono valutare i benefici e i rischi potenziali di alendronato nei singoli pazienti.

Gli effetti indesiderati a carico dell'esofago (in alcuni casi gravi e che hanno reso necessario il ricovero del paziente) quali esofagite, ulcere esofagee o erosioni esofagee, raramente seguite da stenosi esofagea o perforazione, sono stati riportati in pazienti sottoposti a trattamento con alendronato. Il medico deve quindi prestare attenzione a eventuali segni o sintomi di possibili reazioni esofagee. Avvertire i pazienti che devono interrompere il trattamento con alendronato e rivolgersi al medico qualora sviluppassero sintomi di irritazione esofagea quali disfagia, dolore alla deglutizione, dolore retrosternale, pirosi gastrica recente o suo peggioramento.

Si ritiene che il rischio di gravi effetti collaterali esofagei sia maggiore nei pazienti che non assumono alendronato in modo corretto e/o ne continuano l'assunzione dopo aver sviluppato sintomi indicativi di irritazione esofagea. È molto importante per il paziente ricevere e comprendere informazioni complete sulla somministrazione del farmaco (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono essere informati che il rischio di sviluppare problemi a carico dell'esofago può aumentare se essi non seguono queste istruzioni.

Sebbene non sia stato osservato un maggior rischio in studi clinici estesi, ci sono state rare segnalazioni (post-marketing) di ulcera gastrica e duodenale, alcune delle quali gravi e con complicanze.

I pazienti devono essere informati che qualora dovessero dimenticare l'assunzione di una dose di ALENDRONATO Sandoz, dovranno assumere una compressa il mattino successivo dopo che se ne sono ricordati. Non dovranno assumere due compresse nello stesso giorno, ma dovranno tornare ad assumere una compressa una volta alla settimana, come originariamente previsto, nel giorno da loro scelto.

Alendronato è sconsigliato nei pazienti con funzionalità renale compromessa qualora il valore di VFG fosse inferiore a 35 ml/min (vedere paragrafo 4.2)

Si devono prendere in considerazione cause di osteoporosi diverse dalla carenza di estrogeni e dall'età.

L'ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare il trattamento con alendronato (vedere paragrafo 4.3). Altri disturbi del metabolismo minerale (quali carenza di vitamina D e ipoparatiroidismo) devono essere trattati in modo efficace prima di iniziare il trattamento con alendronato. Nei pazienti che presentano queste condizioni, è necessario monitorare i valori di calcio nel siero e i sintomi di ipocalcemia nel corso del trattamento con alendronato.

In conseguenza degli effetti positivi di alendronato sull'aumento della mineralizzazione ossea, possono verificarsi riduzioni di calcio e di fosfato nel siero specialmente nei pazienti che assumono glucocorticoidi, nei quali l'assorbimento di calcio può essere ridotto. Esse sono solitamente lievi e asintomatiche. Tuttavia, in rari casi è stata segnalata ipocalcemia sintomatica occasionalmente grave e che spesso si è verificata in pazienti con condizioni predisponenti (per esempio ipoparatiroidismo, carenza di vitamina D e malassorbimento del calcio).

È quindi particolarmente importante assicurarsi che i pazienti che assumono glucocorticoidi ricevano quantitativi adeguati di calcio e vitamina D.

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.

Osteonecrosi della mandibola/mascella

L'osteonecrosi della mandibola e/o della mascella, generalmente associata a estrazione dentale e/o a infezione locale (compresa l'osteomielite), è stata riportata in pazienti affetti da cancro in trattamento con regimi comprendenti bisfosfonati somministrati principalmente per via endovenosa. Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi. L'osteonecrosi della mandibola e/o della mascella è stata anche riportata in pazienti con osteoporosi in trattamento con bifosfonati orali.

I seguenti fattori di rischio devono essere considerati quando si valuta il rischio individuale di sviluppare osteonecrosi della mandibola/mascella:

- potenza dei bisfosfonati (maggiore per l'acido zoledronico), via di somministrazione (vedere sopra) e dose cumulativa
- cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, fumo
- anamnesi di problemi dentali (scarsa igiene orale, malattia periodontale), procedure odontoiatriche invasive e protesi erroneamente applicate.

Prima di iniziare il trattamento con bifosfonati orali in pazienti con cattivo stato dentale deve essere presa in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive.

Durante il trattamento questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che sviluppano osteonecrosi della mandibola e/o della mascella durante la terapia con i bifosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di procedure dentali, non ci sono dati disponibili che suggeriscono se l'interruzione del trattamento con bifosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola e/o della mascella.

Il giudizio clinico del medico deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

Durante il trattamento con bifosfonati, tutti i pazienti devono essere sollecitati a mantenere una buona igiene orale, ricevere check-up dentali di routine, e segnalare eventuali sintomi orali, quali la mobilità dentale, dolore o gonfiore.

Dolori ossei, articolari e/o muscolari sono stati riscontrati in pazienti che assumono bifosfonati. Nell'esperienza post-marketing, raramente questi sintomi sono stati riscontrati e/o si sono rivelati incapacitanti (vedere paragrafo 4.8). Il periodo di insorgenza dei sintomi varia da un giorno a diversi mesi dall'inizio del trattamento. La maggior parte dei pazienti ha avuto sollievo dei sintomi dopo aver cessato il trattamento. Un sottogruppo di pazienti ha avuto recidive di sintomi dopo la risomministrazione dello stesso prodotto medicinale o di un altro bifosfonato.

Nell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati rari casi di reazioni cutanee gravi inclusa sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica.

ALENDRONATO Sandoz 70 mg compresse contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Se assunti contemporaneamente, è probabile che cibo e bevande (acqua minerale inclusa), integratori di calcio, antiacidi e alcuni medicinali per uso orale influiscano sull'assorbimento di alendronato. I pazienti devono quindi aspettare almeno 30 minuti dopo l'assunzione di alendronato prima di prendere altri medicinali per uso orale (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

Non è prevista alcuna altra interazione clinicamente significativa con alendronato. Nel corso di studi clinici, alcuni pazienti hanno assunto estrogeni (per via vaginale, transdermica o orale) in concomitanza ad alendronato. Non è stato possibile correlare gli eventi indesiderati al trattamento in associazione.

Poiché l'uso di FANS è associato a irritazione gastrointestinale, si deve prestare cautela durante l'uso concomitante con alendronato.

Non sono stati eseguiti studi specifici di interazione, ma alendronato è stato somministrato in studi clinici insieme ad altri farmaci comunemente prescritti, senza evidenziare interazioni clinicamente sfavorevoli.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Alendronato non deve essere usato in gravidanza. I dati relativi all'uso di alendronato in gravidanza sono insufficienti. Studi sugli animali non indicano effetti direttamente nocivi in relazione a gravidanza, sviluppo embrio/fetale e postnatale. Alendronato somministrato a ratte gravide ha provocato distocia correlata a ipocalcemia (vedere paragrafo 5.3).

Non si sa se alendronato venga secreto nel latte materno umano. Pertanto, alendronato non deve essere utilizzato in donne che allattano.

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Tuttavia, durante il trattamento con alendronato sono stati riportati alcuni effetti indesiderati che, in alcuni pazienti, potrebbero compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Le reazioni ad alendronato possono variare da individuo a individuo (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

In uno studio della durata di un anno condotto in donne in età postmenopausale affette da osteoporosi, il profilo globale di sicurezza per alendronato 70 mg compresse somministrato una volta alla settimana (n=519) è stato simile a quello di alendronato 10 mg somministrato una volta al giorno (n=370).

In due studi della durata di tre anni aventi disegno quasi identico, condotti in donne in età postmenopausale (alendronato 10 mg: n=196; placebo: n= 397) il profilo globale di sicurezza è stato simile per l'alendronato 10 mg somministrato una volta al giorno e placebo.

Reazioni avverse riportate dagli sperimentatori come possibili, probabili o certamente correlati al farmaco sono riportate di seguito se comparse nel $\geq 1\%$ dei pazienti dei gruppi di trattamento nello studio della durata di un anno oppure nel $\geq 1\%$ dei pazienti trattati con alendronato 10 mg al giorno e con un'incidenza maggiore rispetto ai pazienti trattati con placebo negli studi della durata di tre anni.

	<i>Studio di un anno</i>		<i>Studi di tre anni</i>	
	<i>Alendronato 70mg/settimana (n=519) %</i>	<i>Alendronato 10 mg/giorno (n=370) %</i>	<i>Alendronato 10 mg/gior- no (n=196) %</i>	<i>Placebo (n=397) %</i>
<i>Gastrointestinale</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 addominale	1,0	1,4	1,0	0,8
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>Muscoloscheletrico</i>				
Dolore muscoloscheletrico (ossa, muscoli o articolazioni)	2,9	3,2	4,1	2,5
Crampi muscolari	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Neurologico</i>				

	<i>Studio di un anno</i>		<i>Studi di tre anni</i>	
	<i>Alendronato 70mg/settimana (n=519) %</i>	<i>Alendronato 10 mg/giorno (n=370) %</i>	<i>Alendronato 10 mg/gior- no (n=196) %</i>	<i>Placebo (n=397) %</i>
Mal di testa	0,4	0,3	2,6	1,5

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati anche in studi clinici e/o post-marketing:
molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$ inclusi casi isolati)

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: reazioni di ipersensibilità incluse orticaria e angioedema.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Raro: ipocalcemia sintomatica spesso in associazione a condizioni predisponenti[§]

Patologie del sistema nervoso:

Comuni: cefalea, capogiri[†].

Non comune: disgeusia[†]

Patologie dell'occhio:

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

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Comune: vertigini[†].

Patologie gastrointestinali:

Comune: dolore addominale, dispepsia, costipazione, diarrea, flatulenza, ulcera esofagea*, disfagia*, rigonfiamento addominale, reflusso acido

Non comune: nausea, vomito, gastrite, esofagite*, erosioni all'esofago*, melena[†].

Raro: stenosi esofagea*, ulcerazione orofaringea*, perforazione/ulcera/sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore (PUBs)[§].

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: alopecia[†], prurito[†].

Non comune: eruzione cutanea, eritema

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Molto comune: dolore muscoloscheletrico (ossa, muscoli o articolazioni), a volte grave^{†§}.

Comune: tumefazione articolare[†]

Raro: Osteonecrosi della mandibola/mascella^{‡§}, fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bifosfonati)[⊥].

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

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

Non comune: Sintomi transitori come in una reazione di fase acuta (mialgia, malessere e raramente febbre) tipicamente correlati all'inizio del trattamento[†].

[§] Vedere paragrafo 4.4

[†] La frequenza negli studi clinici è risultata simile nel gruppo farmaci e placebo

* Vedere paragrafi 4.2 e 4.4

‡ Questa reazione avversa è stata identificata tramite sorveglianza post-marketing. La frequenza rara è stata stimata sulla base di rilevanti studi clinici

⊥ Identificata nell'esperienza postmarketing

4.9 Sovradosaggio

A seguito di sovradosaggio orale possono verificarsi ipocalcemia, ipofosfatemia ed effetti collaterali a carico del tratto gastrointestinale superiore, quali mal di stomaco, piroisi, esofagite, gastrite o ulcera. Non sono disponibili informazioni specifiche in merito a sovradosaggio con alendronato. Somministrare latte o antiacidi al fine di legare alendronato. In considerazione del rischio di irritazione esofagea, non si deve indurre il vomito ed il paziente deve essere tenuto in posizione eretta.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per il trattamento delle malattie ossee, bifosfonati.

Codice ATC: M05B A04

Il principio attivo di ALENDRONATO Sandoz 70 mg compresse, l'alendronato di sodio triidrato, è un bifosfonato che inibisce il riassorbimento osteoclastico dell'osso senza alcun effetto diretto sulla formazione dell'osso. Studi preclinici hanno dimostrato una preferenza dell'alendronato a localizzarsi nei siti di riassorbimento attivo. L'attività osteoclastica viene inibita ma non si ha alcun effetto sulla formazione e il legame degli osteoclasti. L'osso che si forma nel corso del trattamento con alendronato è qualitativamente normale.

Trattamento dell'osteoporosi in post-menopausa

L'osteoporosi viene definita come densità minerale ossea (BMD) del rachide o dell'anca ad un livello di 2,5 deviazioni standard al di sotto della media di una popolazione giovane normale oppure come frattura per precedente fragilità ossea, senza riguardo della densità minerale ossea.

L'equivalenza terapeutica di alendronato compresse una volta alla settimana (n=519) e alendronato 10 mg al giorno (n=370) è stata dimostrata in uno studio multicentrico della durata di un anno condotto su donne in post-menopausa affette da osteoporosi. L'incremento medio rispetto al basale della BMD nella spina lombare dopo un anno è stato pari a 5,1% (95% intervallo di confidenza: 4,8; 5,4%) nel gruppo che riceveva 70 mg una volta alla settimana e pari a 5,4% (95% intervallo di confidenza: 5,0; 5,8%) nel gruppo che riceveva 10 mg al giorno. Gli incrementi medi della BMD nel gruppo che riceveva 70 mg una volta alla settimana e nel gruppo che riceveva 10 mg al giorno sono stati pari a 2,3% e 2,9% nel collo del femore e 2,9% e 3,1% su tutta anca. I due gruppi di trattamento sono stati simili per quanto concerne l'incremento della densità ossea in altre parti dello scheletro.

Gli effetti di alendronato sulla BMD e sull'incidenza di fratture in donne in post-menopausa sono stati investigati in due studi iniziali di efficacia aventi disegno identico (n=994), e nel *Fracture Intervention Trial* (FIT: n=6459).

Negli studi iniziali di efficacia, gli aumenti della BMD con alendronato 10 mg al giorno rispetto al placebo dopo tre anni sono stati pari a 8,8%, 5,9% e 7,8% rispettivamente a livello della colonna vertebrale, del collo del femore e del trocantere. Anche la BMD dell'organismo in toto è aumentata in modo significativo. Nei pazienti trattati con alendronato, la percentuale dei pazienti con una o più fratture vertebrali si è ridotta del 48% (alendronato 3,2% rispetto a placebo 6,2%). Nelle estensioni a due anni di questi studi, la BMD della colonna vertebrale e del trocantere ha continuato ad aumentare. Inoltre, la BMD del collo del femore e dell'organismo in toto si è mantenuta stabile.

Lo studio FIT comprendeva due studi controllati verso placebo, nei quali l'alendronato veniva somministrato una volta al giorno (5 mg al giorno per due anni e 10 mg al giorno per ulteriori uno o due anni).

- FIT 1: studio di tre anni con 2027 pazienti con almeno una frattura vertebrale (compressione) al basale.

In questo studio, l'alendronato somministrato una volta al giorno ha ridotto del 47% l'incidenza di ≥ 1 nuova

frattura vertebrale (alendronato 7,9% versus placebo 15,0%). Inoltre, è stata confermata una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di fratture dell'anca (1,1% versus 2,2%, una riduzione del 51%).

- FIT 2: studio di quattro anni con 4432 pazienti con bassa massa ossea ma senza fratture vertebrali all'inizio dello studio. In questo studio, in un sottogruppo di analisi di donne con osteoporosi (37% della popolazione totale che soddisfaceva la definizione di osteoporosi sopra riportata) è stata osservata una differenza significativa nell'incidenza delle fratture dell'anca (alendronato 1,0% versus placebo 2,2%, riduzione del 56%) e nell'incidenza di ≥ 1 frattura vertebrale (2,9% versus 5,8%, riduzione del 50%).

Pazienti pediatrici

Il sodio alendronato è stato studiato in un piccolo numero di pazienti al di sotto di 18 anni d'età con osteogenesi imperfetta. I risultati sono insufficienti per supportare l'uso di sodio alendronato in pazienti pediatrici con osteogenesi imperfetta.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In confronto con una dose endovenosa di riferimento, la biodisponibilità orale media di alendronato nelle donne è stata pari allo 0,64% per dosi tra 5 e 70 mg somministrate dopo un digiuno notturno e due ore prima di una colazione di tipo standard. La biodisponibilità si è ridotta a valori stimati di 0,46% e 0,39% quando l'alendronato è stato somministrato un'ora e mezza o mezz'ora prima di una colazione di tipo standard.

Negli studi sull'osteoporosi, l'alendronato è stato efficace se somministrato almeno 30 minuti prima del primo pasto o della prima bevanda della giornata. La biodisponibilità è stata trascurabile, indipendentemente che l'alendronato sia stato somministrato insieme o fino a due ore dopo una colazione di tipo standard. La somministrazione concomitante di alendronato e caffè o succo d'arancia ha ridotto la biodisponibilità di circa il 60%. In persone sane, il prednisolone per uso orale (20 mg tre volte al giorno per cinque giorni) non ha provocato alcun cambiamento clinicamente significativo della biodisponibilità orale dell'alendronato (un aumento medio dal 20% al 44%).

Distribuzione

Studi effettuati nei ratti dimostrano che l'alendronato viene inizialmente distribuito nei tessuti molli dopo somministrazione endovenosa di 1 mg/kg, ma viene quindi rapidamente ridistribuito nello scheletro o escreto nelle urine. Il volume medio di distribuzione allo steady-state, esclusivo per le ossa, è di almeno 28 litri nell'uomo. Le concentrazioni del prodotto medicinale nel plasma dopo dosi terapeutiche orali sono troppo basse per un riscontro analitico (<5 ng/ml). Il legame con le proteine plasmatiche nell'uomo è di circa il 78%.

Biotrasformazione

Non esiste alcuna evidenza che l'alendronato venga metabolizzato negli animali o nell'uomo.

Eliminazione

Dopo una dose singola per via endovenosa di alendronato (^{14}C), circa il 50% della radioattività è stata escreta nelle urine entro 72 ore, e poca se non addirittura nessuna radioattività è stata riscontrata nelle feci. Dopo una dose singola per via endovenosa di 10 mg, la clearance renale dell'alendronato è stata pari a 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 le 6 ore successive alla somministrazione endovenosa. L'emivita terminale nell'uomo è stimata essere superiore a dieci anni, riflettendo un rilascio dell'alendronato dallo scheletro. L'alendronato non viene escreto attraverso i sistemi di trasporto acidi o basici dei reni nei ratti: quindi non si ritiene che esso interferisca con la escrezione di altri prodotti medicinali attraverso tali sistemi nell'uomo.

Caratteristiche nei pazienti

Studi preclinici dimostrano che il prodotto medicinale, che non si deposita nelle ossa, viene rapidamente eliminato attraverso le urine. Non è stata osservata evidenza di saturazione di captazione ossea dopo somministrazione cronica di dosi endovenose cumulative fino a 35 mg/kg negli animali. Sebbene non sia disponibile nessuna informazione clinica, è probabile che, come negli animali, l'eliminazione dell'alendronato per via renale sia ridotta nei pazienti con funzionalità renale compromessa. Di conseguenza,

si potrebbe prevedere un accumulo alquanto superiore di alendronato a livello osseo in pazienti con funzionalità renale compromessa (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi convenzionali di tossicità generale, genotossicità e carcinogenicità non hanno rilevato rischi specifici per l'uomo. Studi su ratti femmina hanno dimostrato che il trattamento con l'alendronato nel corso della gravidanza è associato a distocia durante il parto, correlata a ipocalcemia. Studi riguardanti somministrazioni di alte dosi nei ratti hanno mostrato un'aumentata incidenza di formazione ossea incompleta nel feto. La rilevanza di tali dati nell'uomo è sconosciuta.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non applicabile

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare al di sopra di 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse vengono fornite in confezioni con blister triplo (PVC/PE/PVDC/Al), contenenti 2, 4, 8, 12, 24 e 40 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A.
Largo U. Boccioni, 1
21040 – ORIGGIO (VA)
Italia

8 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

70 mg compresse, 2 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 037295019
70 mg compresse, 4 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 037295021
70 mg compresse, 8 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 037295033
70 mg compresse, 12 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 037295045
70 mg compresse, 40 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 037295058

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

27 Marzo 2007

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco