

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Osteum 70 mg Compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 70 mg di acido alendronico equivalenti a 91,37 mg di alendronato triidrato monosodico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

Compresse bianche, ovali, piatte, di dimensioni 14 x 8 mm e incise su un lato con "70".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'osteoporosi post-menopausa. L'acido alendronico riduce il rischio di fratture sia delle vertebre che dell'anca.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

La dose raccomandata è una compressa da 70 mg una volta 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 di Osteum, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

Per consentire un adeguato assorbimento dell'alendronato

Osteum deve essere assunto almeno 30 minuti prima della prima assunzione di cibo, bevanda o medicinale della giornata, soltanto con acqua del rubinetto. Le altre bevande (inclusa l'acqua minerale), il cibo e gli altri medicinali possono ridurre l'assorbimento dell'alendronato (vedere paragrafo 4.5).

Per facilitare il trasporto nello stomaco e ridurre il rischio potenziale di irritazione locale e dell'esofago/effetti avversi (vedere paragrafo 4.4):

- Osteum deve essere assunto al risveglio soltanto con un bicchiere pieno d'acqua di rubinetto (non meno di 200 ml)

- i pazienti devono ingerire la compressa di Osteum solo intera. I pazienti non devono rompere o masticare o lasciar sciogliere in bocca le compresse a causa di potenziali ulcerazioni oro-faringee
- i pazienti non devono restare sdraiati fino a dopo il primo pasto della giornata, il che deve avvenire almeno mezz'ora dopo l'assunzione della compressa
- i pazienti non devono stare sdraiati per almeno 30 minuti dopo aver assunto Osteum
- Osteum non deve essere assunto prima di coricarsi o prima di alzarsi.

I pazienti devono assumere supplementi di calcio e vitamina D se l'assunzione con la dieta risulta inadeguata (vedere paragrafo 4.4).

Uso nelle persone anziane

Negli studi clinici non sono emerse differenze dovute all'età nell'efficacia o nel profilo di sicurezza dell'alendronato. Pertanto, non è richiesto un aggiustamento della dose per le persone anziane.

Uso nei pazienti con la funzionalità renale compromessa

L'aggiustamento della dose non è richiesto in pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (VFG) >35 ml/min.

L'alendronato non è raccomandato in pazienti con insufficienza renale quando la VFG sia inferiore ai 35 ml/min, a causa della mancanza di esperienza.

Popolazione pediatrica

L'uso di alendronato sodico non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni di età a causa di insufficienti dati di sicurezza ed efficacia in condizioni associate all'osteoporosi pediatrica (vedere anche paragrafo 5.1).

Osteum non è stato studiato nel trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi.

4.3 **Controindicazioni**

- Anomalie dell'esofago o altri fattori che ne ritardano lo svuotamento, come ad esempio stenosi o acalasia.
- Impossibilità di stare in piedi o seduti in posizione eretta per almeno 30 minuti.
- Ipersensibilità all'alendronato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipocalcemia.
- Vedere anche paragrafo 4.4.

4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

L'alendronato può causare irritazione locale della mucosa della parte superiore del tratto gastrointestinale. Poiché vi è il rischio potenziale di un peggioramento della malattia concomitante, si deve usare cautela quando si somministra l'alendronato a pazienti con malattie attive del tratto gastrointestinale superiore, come disfagia, malattie esofagee, gastrite, duodenite, ulcere, o con anamnesi recente (entro l'anno precedente) di importanti malattie gastrointestinali, come ulcera peptica o sanguinamento

gastro-intestinale attivo, o operazioni chirurgiche del tratto gastrointestinale superiore, ad eccezione della chirurgia piloroplastica (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con accertato esofago di Barrett il medico deve considerare i benefici e i potenziali rischi dell'alendronato nei singoli pazienti.

Reazioni esofagee (a volte gravi e che richiedono l'ospedalizzazione), quali esofagite, ulcere esofagee ed erosioni esofagee, raramente seguite da stenosi esofagea, sono state riportate in pazienti trattati con alendronato. Di conseguenza il medico deve stare attento a ogni segno o sintomo indicativo di possibile effetto indesiderato esofageo e i pazienti devono essere istruiti a sospendere l'alendronato e consultare il medico se presentano sintomi di irritazione esofagea, quali disfagia, dolore alla deglutizione o dolore retrosternale, comparsa o peggioramento di pirosi.

Il rischio di gravi effetti avversi all'esofago sembra essere superiore nei pazienti che non assumono l'alendronato come prescritto e/o che continuano ad assumerlo dopo aver sviluppato sintomi di irritazione esofagea. È estremamente importante che vengano fornite completamente le informazioni sul dosaggio e che vengano capite dal paziente (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono essere informati che se non seguono queste istruzioni aumenta il rischio di problemi all'esofago.

Sebbene in ampi studi clinici non sia stato osservato un aumento del rischio, ci sono stati rari casi (post-marketing) di ulcera gastrica e duodenale, alcuni dei quali gravi e con complicazioni.

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

Nel valutare il rischio individuale di sviluppo di osteonecrosi della mandibola e/o mascella vanno considerati i seguenti fattori di rischio:

- potenza dei bisfosfonati (maggiore per acido zoledronico), via di somministrazione (vedi sopra) e dose cumulativa
- cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, fumo
- una storia di malattie dentali, scarsa igiene orale, malattia periodontale, procedure dentistiche invasive e scarse protesi dentarie.

Prima di iniziare il trattamento con i bisfosfonati orali in pazienti con uno scarso stato odontoiatrico 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 hanno sviluppato osteonecrosi della mandibola e/o mascella durante la terapia con bisfosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di procedure dentistiche, non ci sono dati disponibili per suggerire che

l'interruzione del trattamento con i bisfosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola e/o 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 bisfosfonati, tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, ricevere check-up dentali routinari, e comunicare qualsiasi sintomo orale così come mobilità, dolore o gonfiore dentale.

Dolore osseo, articolare e/o muscolare è stato riportato in pazienti trattati con bisfosfonati. Nell'esperienza di post-marketing, questi sintomi raramente sono stati gravi e/o invalidanti (vedere paragrafo 4.8). Il tempo di insorgenza dei sintomi varia da un giorno a diversi mesi dopo l'inizio del trattamento. Nella maggior parte dei pazienti i sintomi regrediscono dopo la sospensione. Una porzione di questi pazienti ha ripresentato i sintomi alla ripresa dello stesso farmaco o con altri bisfosfonati.

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. È 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.

Durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati rari casi di gravi reazioni cutanee incluse la Sindrome di Stevens Johnson e la necrolisi epidermica tossica.

Occorre fornire le istruzioni ai pazienti in caso di dimenticanza di una dose settimanale di Osteum 70 mg; in tale caso i pazienti devono prendere una compressa al mattino dopo che se ne sono ricordati. Essi non devono prendere due compresse nello stesso giorno, ma devono tornare a prendere una compressa alla settimana, come originariamente programmato, nel giorno scelto.

L'alendronato non è raccomandato per i pazienti con funzionalità renale compromessa dove la VFG è inferiore a 35 ml/min (vedere paragrafo 4.2).

Devono essere considerate le cause di osteoporosi diverse da quelle dovute al deficit di estrogeni e all'età.

L'ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare la terapia con alendronato (vedere paragrafo 4.3). Anche gli altri disturbi del metabolismo (es. deficit della vitamina D e ipoparatiroidismo) devono essere trattati efficacemente. In pazienti con tali disturbi, le concentrazioni plasmatiche del calcio e i sintomi di ipocalcemia devono essere monitorati durante il trattamento con Osteum.

A causa dell'effetto positivo dell'alendronato sull'incremento della mineralizzazione dell'osso, possono verificarsi diminuzioni dei livelli sierici del calcio e del fosfato specialmente nei pazienti che assumono glucocorticoidi nei quali l'assorbimento del calcio può essere ridotto. Queste sono solitamente piccole e asintomatiche. Tuttavia, vi sono state segnalazioni di ipocalcemia sintomatica, che occasionalmente sono state gravi e spesso sono comparse in pazienti con condizioni predisponenti (ad es. ipoparatiroidismo, deficit della vitamina D e malassorbimento del calcio).

È particolarmente importante assicurare un sufficiente apporto di calcio e vitamina D ai pazienti che ricevono glucocorticoidi.

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 trattati con bisfosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

4.5 **Interazione con altri medicinali e altre forme d' interazione**

Se somministrati nello stesso momento, è probabile che cibo e bevande (inclusa l'acqua minerale), supplementi di calcio, antiacidi e alcuni medicinali somministrati per via orale, possano interferire con l'assorbimento dell'alendronato. Pertanto, i pazienti devono attendere almeno mezz'ora dopo l'assunzione di alendronato prima di prendere altri farmaci per via orale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Non sono previste altre interazioni di significato clinico con altri medicinali. Numerosi pazienti inclusi negli studi clinici avevano ricevuto gli estrogeni (per via intravaginale, transdermica o orale) mentre prendevano l'alendronato. Non sono state identificate reazioni avverse attribuibili al loro utilizzo concomitante.

Poiché l'uso di FANS è associato con irritazione gastrointestinale, si deve usare cautela durante il trattamento concomitante con alendronato.

Benché non siano stati condotti specifici studi di interazione, l'alendronato negli studi clinici è stato somministrato in concomitanza ai vari medicinali di uso comune senza evidenza di interazione clinicamente significativa.

Gravidanza

L'alendronato non deve essere usato in gravidanza.

Non vi sono dati adeguati sull'uso di alendronato in donne in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrio/fetale o lo sviluppo postnatale. L'alendronato ha causato distocia dovuta all'ipocalcemia nei ratti in gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se l'alendronato viene escreto nel latte materno. L'alendronato non deve essere usato nelle donne che allattano.

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

Non sono stati eseguiti studi sugli effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Tuttavia, determinati effetti avversi che sono stati riscontrati con Osteum possono avere effetto sulla capacità di guidare o di utilizzare macchinari. La risposta individuale ad Osteum può variare (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

In uno studio clinico della durata di un anno, nelle donne in post-menopausa con osteoporosi, i profili globali di sicurezza di Fosamax 70 mg in monosomministrazione settimanale (n=519) e alendronato 10 mg/die (n=370), sono risultati simili.

In due studi della durata di tre anni di disegno sostanzialmente identico, nelle donne in post-menopausa (alendronato 10 mg: n=196, placebo: n=397) i profili globali di sicurezza di alendronato 10 mg/die e placebo sono risultati simili.

Le reazioni avverse segnalate dagli investigatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlati al farmaco sono presentati nella tabella che segue se si sono verificati in $\geq 1\%$ per ciascun gruppo di trattamento nello studio ad un anno, oppure se si sono verificati in $\geq 1\%$ dei pazienti trattati con alendronato 10 mg/die e ad un'incidenza superiore al placebo negli studi a tre anni:

	<i>Studio ad un anno</i>		<i>Studi a tre anni</i>	
	<i>Fosamax 70 mg una volta a settimana (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>Gastro-intestinali</i>				
<i>Dolore addominale</i>	<i>3,7</i>	<i>3,0</i>	<i>6,6</i>	<i>4,8</i>
<i>Dispepsia</i>	<i>2,7</i>	<i>2,2</i>	<i>3,6</i>	<i>3,5</i>
<i>Rigurgito acido</i>	<i>1,9</i>	<i>2,4</i>	<i>2,0</i>	<i>4,3</i>

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
Muscoloscheletrici				
Dolore muscoloscheletrico (osseo, muscolare o articolare)	2,9	3,2	4,1	2,5
Crampi muscolari	0,2	1,1	0,0	1,0
Neurologici				
Cefalea	0,4	0,3	2,6	1,5

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante gli studi clinici e/o durante l'uso post-marketing con le seguenti frequenze:

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 i casi isolati),

non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Disturbi del sistema immunitario	Raro: reazioni di ipersensibilità incluso orticaria e angioedema.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro: ipocalcemia sintomatica spesso in associazione con condizioni predisponenti [§]
Patologie del sistema nervoso	Comune: cefalea, capogiri [†] Non comune: disgeusia [†]
Patologie dell'occhio	Non comune: infiammazione degli occhi (uveite, sclerite, episclerite)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune: vertigini [†]
Patologie gastrointestinali	Comune: dolore addominale, dispepsia, stitichezza, diarrea, flatulenza, ulcera esofagea*, disfagia*, distensione addominale, rigurgito acido Non comune: nausea, vomito, gastrite, esofagite*, erosioni esofagee*, melena [†] Raro: stenosi esofagea*, ulcerazione oro-faringea*, sintomi di perforazione del tratto gastrointestinale superiore* (perforazione,

	<i>ulcere, emorragia)[§]</i>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Comune: alopecia[†], prurito[†] Non comune: rash, eritema Raro: rash con fotosensibilità, gravi reazioni della pelle, inclusa sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica[‡]</i>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>Molto comune: dolore muscoloscheletrico (ossa, muscoli o articolazioni) che in alcuni casi è grave^{†§} Comune: gonfiore alle articolazioni[†] Raro: osteonecrosi della mandibola e/o mascella^{‡§}, fratture da stress della diafisi prossimale del femore (reazione avversa di classe dei bisfosfonati)[⊥] Molto raro: osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati).</i>
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Comune: astenia[†], edema periferico[†] Non comune: sintomi transitori come in una fase di risposta acuta (mialgia, malessere e raramente febbre) tipicamente all'inizio della terapia[†]</i>
	<i>[§] vedere paragrafo 4.4.</i>
	<i>[†] la frequenza negli studi clinici è simile nel gruppo trattato col farmaco e in quello trattato con placebo.</i>
	<i>* vedere paragrafi 4.2 e 4.4.</i>
	<i>[‡] queste reazioni avverse sono state riportate dopo la commercializzazione. La frequenza rara è stata stimata in base a rilevanti studi clinici.</i>
	<i>[⊥] identificate dopo la commercializzazione.</i>

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

Ipocalcemia, ipofosfatemia ed effetti avversi del tratto gastrointestinale superiore, come disturbi gastrici, pirosi, esofagite, gastrite o ulcera, possono derivare da sovradosaggio orale.

Non sono disponibili specifiche informazioni sul trattamento del sovradosaggio da alendronato. Latte o antiacidi devono essere ingeriti per legare l'alendronato. A causa del rischio di irritazione esofagea, non deve essere

indotto il vomito e il paziente deve rimanere in posizione completamente eretta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: bisfosfonati, per il trattamento delle patologie ossee.

Codice ATC: M05B A04

Il principio attivo di Osteum 70 mg, alendronato triidrato monosodico, è un bisfosfonato che inibisce il riassorbimento osteoclastico dell'osso senza alcun effetto diretto sulla formazione dell'osso. Studi preclinici hanno dimostrato una localizzazione preferenziale dell'alendronato nei siti di riassorbimento attivo. L'attività degli osteoclasti viene inibita, ma il reclutamento e il legame degli osteoclasti non vengono influenzati. La qualità dell'osso formatosi durante il trattamento con alendronato è normale.

Trattamento dell'osteoporosi in post-menopausa

L'osteoporosi è definita come una densità minerale ossea (DMO) della colonna o dell'anca 2,5 DS (deviazioni standard) al di sotto del valore medio di una popolazione giovane normale o come una precedente frattura da fragilità, indipendente dalla DMO.

L'equivalenza terapeutica di acido alendronico 70 mg una volta alla settimana (n = 519) e dell'alendronato 10 mg/die (n = 370) è stata dimostrata in uno studio multicentrico a un anno in donne in post-menopausa con osteoporosi.

Gli aumenti medi rispetto al basale della DMO della colonna lombare a un anno erano: 5,1% (CI al 95%: 4,8 - 5,4%) nel gruppo trattato con 70 mg una volta alla settimana e 5,4% (CI al 95%: 5,0 - 5,8%) nel gruppo trattato con 10 mg/die. Gli aumenti medi della DMO erano del 2,3% e 2,9% per il collo del femore e del 2,9% e 3,1% per l'anca intera rispettivamente nei gruppi trattati con 70 mg una volta alla settimana e 10 mg/die. I due gruppi di trattamento sono risultati simili per quanto riguarda gli aumenti della DMO anche in altre localizzazioni scheletriche.

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

Negli studi iniziali di efficacia, l'aumento medio della densità minerale ossea (DMO) dopo 3 anni di terapia con alendronato 10 mg/die rispetto al placebo è stato dell'8,8%, 5,9% e 7,8% rispettivamente per la colonna lombare, il collo del femore e il trocantere. La DMO totale è aumentata in maniera statisticamente significativa. Vi è stata una riduzione del 48% (alendronato 3,2% vs. placebo 6,2%) nella percentuale di pazienti trattati con alendronato che hanno presentato una o più fratture vertebrali rispetto a quelli trattati con placebo. Nei due anni di estensione di questi studi la DMO della colonna vertebrale e del trocantere hanno continuato ad aumentare, mentre la DMO totale e quella del collo del femore sono rimaste invariate.

Il FIT consisteva in 2 studi controllati verso placebo usando alendronato una volta al giorno (5 mg/die per 2 anni e 10 mg/die per altri 1 o 2 anni):

- FIT 1: studio di 3 anni in 2.027 pazienti che avevano almeno una frattura vertebrale (da compressione) al basale. In questo studio l'alendronato somministrato una volta al giorno ha ridotto l'incidenza di una o più nuove fratture vertebrali del 47% (alendronato 7,9% vs. placebo 15,0%). Inoltre, è stata dimostrata una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza delle fratture dell'anca (1,1% vs. 2,2%, riduzione del 51%).
- FIT 2: studio di 4 anni in 4.432 pazienti con ridotta massa ossea ma senza fratture vertebrali al basale. In questo studio, è stata osservata una differenza significativa nell'analisi del sottogruppo di donne con osteoporosi (il 37% della popolazione globale che corrispondeva alla sopraccitata definizione di osteoporosi) nell'incidenza delle fratture dell'anca (alendronato 1,0% vs. placebo 2,2%, riduzione del 56%) e dell'incidenza di una o più fratture vertebrali (2,9% vs. 5,8%, riduzione del 50%).

Esami diagnostici

Negli studi clinici, è stata riportata una riduzione asintomatica, lieve e transitoria del calcio e del fosfato sierici nel 18 e nel 10%, rispettivamente, dei pazienti che assumevano alendronato 10 mg/die rispetto al 12 e al 3% circa dei pazienti che prendevano placebo. Tuttavia, l'incidenza della riduzione del calcio sierico a $< 8,0$ mg/dl (2,0 mmol/l) e del fosfato sierico a $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) è risultata simile in entrambi i gruppi.

Popolazione pediatrica

L'alendronato sodico è stato studiato in un piccolo numero di pazienti con osteogenesi imperfetta al di sotto dei 18 anni di età. I risultati non sono sufficienti per supportare l'uso di alendronato sodico nei bambini con osteogenesi imperfetta.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Rispetto a una dose endovenosa di riferimento, la biodisponibilità orale media dell'alendronato nelle donne è stata dello 0,64% per dosi da 5 a 70 mg somministrate dopo una notte a digiuno e 2 ore prima di una colazione standard. Similmente la biodisponibilità si è ridotta a un valore stimato del 0,46% e del 0,39% quando l'alendronato è stato somministrato un'ora o mezz'ora prima di una colazione standard. Negli studi sull'osteoporosi, l'alendronato è risultato efficace quando somministrato almeno 30 minuti prima del primo alimento o bevanda della giornata.

La biodisponibilità è risultata trascurabile quando l'alendronato è stato assunto assieme a una colazione standard o fino a 2 ore dopo. La somministrazione concomitante di alendronato con caffè o succo d'arancia hanno ridotto la biodisponibilità di circa il 60%.

In volontari sani, il prednisone somministrato per via orale (20 mg tre volte al giorno per 5 giorni) non ha modificato significativamente la biodisponibilità orale dell'alendronato (aumento medio dal 20% al 44%).

Distribuzione

Studi nel ratto mostrano che l'alendronato si distribuisce temporaneamente nei tessuti molli dopo somministrazione endovenosa di 1 mg/kg, ma poi viene rapidamente ridistribuito nelle ossa o escreto nelle urine. Il volume medio di distribuzione allo steady state, escludendo le ossa, è di almeno 28 litri nell'uomo. Le concentrazioni plasmatiche del farmaco, dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche, sono troppo basse per una valutazione analitica (<5 ng/ml). Il legame alle proteine plasmatiche è di circa il 78%.

Biotrasformazione

Non vi è evidenza di metabolizzazione dell'alendronato negli animali o nell'uomo.

Eliminazione

Dopo una singola dose per via endovenosa dell'alendronato radiomarcato con il C14, circa il 50% della radioattività viene escreta con le urine entro 72 ore e la radioattività riscontrata nelle feci è molto scarsa o nulla. La clearance renale è di 71 ml/min dopo una dose endovenosa singola di 10 mg e la clearance sistemica non supera i 200 ml/min. Entro 6 ore dopo somministrazione endovenosa la concentrazione plasmatica diminuisce fino a oltre il 95%. A causa del lento rilascio dell'alendronato dallo scheletro, si stima che l'emivita nell'uomo sia superiore ai 10 anni. Nei ratti l'alendronato non viene escreto attraverso il sistema di trasporto acido-base dei reni e pertanto non ci si aspetta che interferisca con l'escrezione di altri medicinali attraverso questi sistemi nell'uomo.

Gruppi di pazienti speciali

Studi pre-clinici mostrano che il farmaco che non viene depositato nell'osso viene escreto rapidamente nelle urine. Non è stata dimostrata evidenza di saturazione dell'assorbimento da parte dell'osso dopo somministrazione cronica di dosi cumulative endovena fino a 35 mg/kg negli animali. Sebbene non vi siano dati clinici disponibili, è probabile che, come negli animali, l'eliminazione dell'alendronato per via renale sia ridotta in pazienti con insufficienza renale. Di conseguenza, un maggior accumulo di alendronato nelle ossa è prevedibile in soggetti con ridotta funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno.

Studi nei ratti hanno dimostrato che il trattamento con alendronato durante la gravidanza era associato alla distocia delle femmine durante il parto, correlata all'ipocalcemia. Nelle sperimentazioni, i ratti che hanno ricevuto dosi elevate

hanno mostrato un'aumentata incidenza di incompleta ossificazione fetale. Si ignora se ciò sia rilevante per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

36 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Al/Al
Astucci contenenti 2, 4, 8, 12 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

Pharmacare S.r.l.
Via Marghera, 29
20149 Milano
Italia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"70 mg compresse" 2 compresse in blister AL/AL - AIC n. 038317018/M
"70 mg compresse" 4 compresse in blister AL/AL - AIC n. 038317020/M
"70 mg compresse" 8 compresse in blister AL/AL - AIC n. 038317032/M
"70 mg compresse" 12 compresse in blister AL/AL - AIC n. 038317044/M
"70 mg compresse" 40 compresse in blister AL/AL - AIC n. 038317057/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Settembre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco