

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALENDRONATO ALTER 70 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 70 mg di acido alendronico (equivalenti a 91,35 mg di sodio alendronato triidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con Film.

Compressa rivestita con film bianca, rotonda e biconvessa, con l'incisione "M14" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio raccomandato è di una compressa rivestita con film di Alendronato Alter 70 mg in monosomministrazione settimanale, per uso orale. 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 Alendronato Alter 70 mg, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

Per permettere un adeguato assorbimento dell'alendronato:

- Alendronato Alter va preso almeno 30 minuti prima del primo pasto, bevanda o altro medicinale della giornata, solo con acqua naturale. È probabile che l'assunzione di altre bevande (compresa acqua minerale), di alimenti e di alcuni medicinali riduca l'assorbimento dell'alendronato (vedere paragrafo 4.5).

Per facilitare il rilascio nello stomaco e quindi ridurre il potenziale di irritazione/eventi avversi locali ed esofagei (vedere paragrafo 4.4):

- Alendronato Alter va deglutito solo dopo essersi alzati il mattino, con un bicchiere colmo di acqua (non meno di 200 ml).
- I pazienti devono esclusivamente deglutire Alendronato Alter intero. I pazienti non devono schiacciare, masticare né sciogliere la compressa in bocca, a causa del potenziale di ulcerazione orofaringea.

- I pazienti non devono sdraiarsi fintanto che non abbiano mangiato qualcosa, il che deve avvenire almeno 30 minuti dopo l'assunzione della compressa.
- I pazienti non devono sdraiarsi per almeno 30 minuti dopo aver assunto Alendronato Alter.
- Alendronato Alter non deve essere assunto prima di coricarsi né prima di alzarsi il mattino.
- I pazienti devono assumere integratori di calcio e di vitamina D se l'apporto dietetico non è adeguato (vedere paragrafo 4.4).

Uso negli anziani:

Negli studi clinici non sono emerse differenze correlate all'età per quanto riguarda i profili di efficacia e di sicurezza dell'alendronato. Pertanto, non è necessario l'aggiustamento del dosaggio negli anziani.

Uso in caso di compromissione renale

Non è necessario aggiustare il dosaggio nei pazienti con VFG oltre 35 ml/min. Non si consiglia di somministrare l'alendronato ai pazienti con compromissione renale in cui la VFG è al di sotto di 35 ml/min, a causa della mancanza di esperienza.

Popolazione pediatrica

L'alendronato è stato studiato su un ristretto numero di pazienti con osteogenesi imperfetta di età inferiore ai 18 anni. I risultati sono insufficienti per supportare il suo uso nei bambini.

Alendronato Alter 70 mg non è stato studiato nel trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Anomalie dell'esofago e altri fattori che ritardano lo svuotamento esofageo, come stenosi o acalasia.
- Incapacità di rimanere alzati o seduti con il busto eretto per almeno 30 minuti.
- Ipocalcemia.

Vedere anche paragrafo 4.4.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni avverse del tratto gastrointestinale superiore

L'alendronato può causare irritazione locale della mucosa del tratto gastrointestinale superiore. A causa del potenziale di aggravamento della patologia di base, si deve usare cautela nel somministrare l'alendronato a pazienti con problemi attivi a livello del tratto gastrointestinale superiore, ad esempio disfagia, malattia esofagea, gastrite, duodenite, ulcere, oppure con recente anamnesi (negli ultimi 12 mesi) di patologia gastrointestinale maggiore, come ulcera peptica o sanguinamento gastrointestinale attivo, oppure reduci da un intervento chirurgico del tratto gastrointestinale superiore, esclusa la piloroplastica (vedere paragrafo 4.3). In pazienti con esofago di Barrett già noto, i medici prescrittori devono valutare i benefici ed i rischi potenziali dell'alendronato su base individuale.

Nei pazienti in trattamento con l'alendronato sono state segnalate reazioni (talvolta gravi e necessitanti il ricovero), come esofagite, ulcere ed erosioni esofagee, in rari casi seguite da stenosi esofagee. Pertanto, i medici devono prestare particolare attenzione alla comparsa di segni o sintomi indicativi di possibile reazione esofagea e i pazienti devono essere istruiti a interrompere l'assunzione dell'alendronato e rivolgersi a un medico se insorgono sintomi di irritazione esofagea, quali disfagia, deglutizione dolorosa o dolore retrosternale, insorgenza o peggioramento di bruciore allo stomaco.

Il rischio di eventi avversi gravi a livello esofageo sembra maggiore nei pazienti che non assumono l'alendronato in modo corretto e/o che continuano ad assumerlo anche dopo l'esordio di sintomatologia indicativa di irritazione esofagea. È molto importante fornire al paziente istruzioni complete sul dosaggio, e che le comprenda (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono essere informati che il mancato rispetto delle presenti istruzioni può accrescere il rischio di problemi esofagei.

Sebbene in ampi studi clinici non sia emerso un innalzamento del rischio, sono stati segnalati rari casi (post-marketing) di ulcere gastriche e duodenali, talvolta gravi e con complicanze.

Osteonecrosi mandibolare

Nei pazienti con tumore trattati con regimi che comprendevano principalmente bifosfonati per via endovenosa è stata segnalata osteonecrosi mandibolare, generalmente associata a estrazione dentale e/o infezione locale (compresa osteomielite). Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi. Sono stati segnalati casi di osteonecrosi mandibolare anche in pazienti con osteoporosi in trattamento con bifosfonati orali.

Si devono considerare i seguenti fattori di rischio al momento di valutare il rischio dello sviluppo di osteonecrosi mandibolare per il soggetto:

- potenza del bifosfonato (massima per l'acido zoledronico), via di somministrazione (vedere sopra) e dose cumulativa
- cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, tabagismo
- anamnesi di malattie dentarie, scarsa igiene orale, malattia parodontale, procedure odontoiatriche invasive e protesi poco adatte.

Prima di somministrare bifosfonati orali a pazienti con cattivo stato dentario deve essere preso in considerazione un esame odontoiatrico con appropriate misure odontoiatriche preventive.

Durante il trattamento, se possibile questi pazienti devono evitare procedure odontoiatriche di tipo invasivo. Nei pazienti che sviluppano osteonecrosi mandibolare durante la terapia con bifosfonati, la chirurgia odontoiatrica può aggravare la condizione. Non vi sono dati disponibili per i pazienti che richiedono procedure odontoiatriche, in merito alla possibile riduzione del rischio di osteonecrosi mandibolare con la cessazione della terapia con bifosfonati. Il programma di gestione di ciascun paziente deve basarsi sul giudizio clinico del medico curante sulla base della valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Durante il trattamento con bifosfonati tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere buoni livelli di igiene orale, a sottoporsi a regolari controlli dentali e a segnalare qualsiasi sintomo orale, come mobilità dentale, dolore o gonfiore.

Dolore muscoloscheletrico

Nei pazienti in trattamento con bifosfonati è stato segnalato dolore osseo, articolare e/o muscolare. Nell'esperienza post-marketing, raramente questi sintomi sono stati di entità grave

e/o invalidanti (vedere paragrafo 4.8). I tempi di esordio dei sintomi hanno variato da un giorno a vari mesi dall'inizio del trattamento. Gran parte dei pazienti ha trovato sollievo dai sintomi una volta cessata la terapia. In un sottogruppo di pazienti, con una nuova somministrazione dello stesso farmaco o di un altro bifosfonato si sono avute recidive dei sintomi.

Fratture atipiche del femore

Sono state segnalate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti sottoposte a un trattamento a lungo termine per l'osteoporosi con bisfosfonati. 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 dopo un trauma minimo o in assenza di trauma e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato con reperti di diagnostica per immagini 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 segnalata anche una scarsa 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.

Nell'esperienza post-marketing vi sono state raramente segnalazioni di gravi reazioni cutanee, comprese sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica.

Dose dimenticata

I pazienti devono essere informati che se dimenticano una dose di Alendronato Alter, devono prendere una compressa il mattino successivo al giorno in cui se ne sono accorti. Inoltre, non devono prendere due compresse lo stesso giorno ma tornare all'assunzione di una compressa alla settimana, nel giorno prestabilito.

Compromissione renale

L'uso di alendronato non è raccomandato nei pazienti con compromissione renale in cui la VFG è inferiore a 35 ml/min. (vedere paragrafo 4.2).

Metabolismo osseo e minerale

Per l'osteoporosi devono essere prese in considerazione cause diverse da carenza di estrogeni ed età.

Prima di iniziare il trattamento con l'alendronato bisogna correggere l'ipocalcemia (vedere paragrafo 4.3). Si devono trattare efficacemente anche i disturbi che influenzano il metabolismo dei minerali (come la carenza di vitamina D e l'ipoparatiroidismo). Nei pazienti affetti da tali condizioni, durante il trattamento con Alendronato Alter si devono monitorare i livelli sierici di calcio e la comparsa di sintomi ipocalcemicici.

Considerati gli effetti positivi dell'alendronato nell'incremento della mineralizzazione dell'osso, sono possibili riduzioni dei livelli sierici di calcio e di fosfato, in particolare nei pazienti che assumono glucocorticoidi, nei quali l'assorbimento del calcio può essere ridotto. Normalmente si tratta di diminuzioni contenute e asintomatiche. Tuttavia, vi sono state rare segnalazioni di

ipocalcemia sintomatica, che occasionalmente sono state gravi e sono spesso insorte in pazienti con condizioni predisponenti (es. ipoparatiroidismo, deficit di vitamina D e malassorbimento di calcio).

Nei pazienti trattati con glucorticoidi è particolarmente importante assicurare un adeguato apporto di calcio e di vitamina D.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

È probabile che l'assunzione concomitante di cibi e bevande (compresa acqua minerale), integratori di calcio, antiacidi e di alcuni medicinali orali interferisca con l'assorbimento dell'alendronato. Pertanto i pazienti devono attendere almeno 30 minuti dall'assunzione dell'alendronato, prima di assumere altri medicinali orali (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

Non si prevedono altre interazioni di rilevanza clinica con medicinali. Alcuni pazienti all'interno degli studi clinici hanno ricevuto estrogeno (intravaginale, transdermico od orale) mentre assumevano l'alendronato. Non sono stati identificati effetti avversi attribuibili al loro uso concomitante.

Poiché l'uso dei FANS è associato a irritazione gastrointestinale, si deve usare cautela durante l'assunzione concomitante con l'alendronato.

Sebbene non siano stati effettuati studi specifici di interazione, negli studi clinici l'alendronato è stato usato in concomitanza con una vasta gamma di medicinali prescritti comunemente, senza evidenze di interazioni cliniche avverse.

4.6 Gravidanza e allattamento

Uso durante la gravidanza

L'Alendronato non deve essere usato in gravidanza. Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso dell'alendronato in donne in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, o sviluppo postnatale. L'alendronato somministrato ai ratti durante la gravidanza ha causato distocia associata a ipocalcemia (vedere paragrafo 5.3).

Uso durante l'allattamento

Non è noto se l'alendronato venga escreto nel latte materno. Considerata l'indicazione, l'alendronato non deve essere usato dalle donne durante l'allattamento.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari. Tuttavia, alcune reazioni avverse segnalate con Alendronato Alter possono influire sulla capacità da parte di alcuni pazienti di guidare veicoli e usare macchinari. Le risposte dei singoli pazienti ad Alendronato Alter possono variare (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

In uno studio di un anno su donne in postmenopausa con osteoporosi, i profili complessivi di sicurezza per l'alendronato 70 mg/settimana (n=519) e per l'alendronato 10 mg/die (n=370) sono risultati simili.

In due studi di tre anni con disegno pressoché identico in donne in postmenopausa (alendronato 10 mg: N=196, placebo: n=397), i profili complessivi di sicurezza per l'alendronato 10 mg/die e il placebo sono risultati simili.

Reazioni avverse segnalate dagli sperimentatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente associate al farmaco, sono presentate nella tabella che segue se insorte nell'≥1% in entrambi i gruppi trattati all'interno dello studio di un anno, oppure nell'≥1% dei pazienti trattati con alendronato 10 mg/die e con incidenza superiore rispetto ai pazienti che ricevevano placebo negli studi di tre anni:

	Studio di un anno		Studi triennali	
	alendronato 70 mg (n = 519) %	alendronato 10 mg/die (n = 370) %	alendronato 10 mg/die (n = 196) %	placebo (n = 397) %
Patologie gastrointestinali				
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
costipazione	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
Patologie muscoloscheletriche				
dolore muscoloscheletrico (osseo, muscolare o articolare)	2,9	3,2	4,1	2,5
crampi muscolari	0,2	1,1	0,0	1,0
Patologie del sistema nervoso				
cefalea	0,4	0,3	2,6	1,5

Nel corso degli studi clinici e/o dell'uso post-marketing sono state inoltre segnalate le seguenti reazioni avverse:

[Molto comune (≥1/10), Comune (≥1/100, <1/10), Non comune (≥1/1.000, <1/100), Raro (≥1/10.000, <1/1.000), Molto raro (<1/10.000 comprese le segnalazioni isolate)]

Disturbi del sistema immunitario:

Raro: reazioni di ipersensibilità, compresi orticaria e angioedema

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Raro: ipocalcemia sintomatica, spesso associata a condizioni predisponenti. §

Patologie del sistema nervoso:

Comune: cefalea, capogiri[†]

Non comune: disgeusia[†]

Patologie dell'occhio:

Non comune: infiammazione oculare (uveite, sclerite, episclerite)

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Comune: vertigini[†]

Patologie gastrointestinali:

Comune: dolore addominale, dispepsia, costipazione, diarrea, flatulenza, ulcera esofagea*, disfagia*, distensione addominale, rigurgito acido

Non comune: nausea, vomito, gastrite, esofagite*, erosioni esofagee*, 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, reazioni cutanee gravi, comprese sindrome di Stevens-Johnson e

necrolisi epidermica tossica*

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Molto comune: dolore muscoloscheletrico (osseo, muscolare o articolare), talvolta intenso^{†§}

Comune: gonfiore articolare[†]

Raro: osteonecrosi mandibolare^{‡§}, 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 risposta in fase acuta (mialgia, malessere e, in rari casi, febbre), tipicamente in associazione con l'inizio del trattamento.[†]

[§]Vedere paragrafo 4.4

[†]La frequenza negli studi clinici è stata analoga nel gruppo farmaco e nel gruppo placebo.

*Vedere paragrafi 4.2 e 4.4

[‡]Questa reazione avversa è stata identificata tramite la sorveglianza post-marketing. La frequenza delle reazioni rare è stata stimata in base agli studi clinici pertinenti.

[⊥]Identificate nell'esperienza post-marketing.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio orale può portare a ipocalcemia, ipofosfatemia ed eventi avversi gastrointestinali, come disturbi di stomaco, pirosi bruciore di stomaco, esofagite, gastrite o ulcera.

Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio con l'alendronato. Somministrare latte o antiacidi che si legano all'alendronato. A causa del rischio di irritazione esofagea, non deve essere provocato il vomito e il paziente deve rimanere in posizione completamente eretta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci che agiscono sulla struttura e mineralizzazione ossee, bifosfonati
Codice ATC: M05B A04

Il principio attivo, l'alendronato, è un bifosfonato che inibisce il riassorbimento osseo osteoclastico, senza effetto diretto sulla formazione delle ossa. Gli studi preclinici hanno evidenziato la preferenza dell'alendronato alla localizzazione nei siti di riassorbimento attivo. L'attività osteoclastica viene inibita, ma senza influenzare il reclutamento o l'attaccamento degli osteoclasti. L'osso formato mediante il trattamento con alendronato è qualitativamente normale.

Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale

L'osteoporosi è definita come densità minerale ossea (BMD) spinale o dell'anca inferiore di 2,5 deviazioni standard (DS) al valore medio di una normale popolazione giovane, oppure come pregressa frattura di fragilità, indipendentemente dalla BMD.

L'equivalenza terapeutica dell'alendronato 70 mg una volta la settimana (n=519) rispetto all'alendronato 10 mg una volta al giorno (n=370) è stata dimostrata all'interno di uno studio multicentrico di un anno su donne osteoporotiche in postmenopausa. Gli aumenti medi dal livello basale nella BMD spinale a un anno erano 5,1% (IC 95%: 4,8, 5,4%) nel gruppo di 70 mg/settimana, e 5,4% (IC 95%: 5,0, 5,8%) nel gruppo di 10 mg/die. Gli aumenti medi della BMD erano di 2,3% e 2,9% in corrispondenza del collo femorale, e 2,9% e 3,1% per l'anca totale, rispettivamente per il gruppo di 70 mg/settimana e per il gruppo di 10 mg/die. I due gruppi di trattamento erano simili anche in termini degli aumenti della BMD in corrispondenza di altri siti scheletrici.

Gli effetti dell'alendronato su massa ossea e incidenza di fratture nelle donne postmenopausali sono stati esaminati in due studi iniziali sull'efficacia, di disegno identico (n=994), nonché nello studio Fracture Intervention Trial (FIT: n=6.459).

Nell'ambito degli studi iniziali di efficacia, a tre anni gli aumenti della densità minerale ossea media (BMD) con alendronato 10 mg/die, rispetto al placebo, erano pari a 8,8%, 5,9% e 7,8%, rispettivamente per colonna vertebrale, collo femorale e trocantere. Anche la BMD corporea totale è aumentata significativamente. Vi è stata una riduzione del 48% (alendronato 3,2% contro placebo 6,2%) nella proporzione di pazienti trattate con l'alendronato che hanno subito una o più fratture vertebrali, rispetto alle pazienti che hanno ricevuto placebo. Nella fase di estensione di due anni per questi studi, la BMD spinale e trocanterica continuava ad aumentare, mentre quella relativa a collo femorale e BMD corporea *totale* veniva mantenuta.

Lo studio FIT ha comportato due studi controllati verso placebo, con assunzione giornaliera dell'alendronato (5 mg/die per due anni e 10 mg/die per uno o due anni supplementari):

FIT 1: Uno studio triennale di 2.027 pazienti con almeno una frattura vertebrale (da compressione) al

Livello basale. In questo studio, l'assunzione giornaliera dell'alendronato ha ridotto del 47% l'incidenza di 1 nuova frattura vertebrale (alendronato 7,9% contro placebo 15,0%). Inoltre, è stata riscontrata una riduzione statisticamente significativa nell'incidenza di fratture a carico dell'anca (1,1% contro 2,2%, un calo del 51%).

FIT 2: Uno studio quadriennale di 4.432 pazienti con bassa massa ossea, ma non presentanti alcuna frattura

vertebrale al livello basale. In questo studio è stata osservata una differenza significativa nell'analisi del sottogruppo di donne osteoporotiche (37% della popolazione globale che corrispondono alla suddetta definizione di osteoporosi) in termini di incidenza di fratture dell'anca (alendronato 1,0% contro placebo 2,2%, un calo del 56%) e di incidenza di 1 frattura vertebrale (2,9% contro 5,8%, un calo del 50%).

Popolazione pediatrica

L'alendronato sodico è stato studiato su un ristretto numero di pazienti con osteogenesi imperfetta in età inferiore ai 18 anni. I risultati sono insufficienti per supportare l'uso dell'alendronato sodico in pazienti pediatrici con osteogenesi imperfetta.

5.2 Proprietà farmacodinamiche

Assorbimento

Rispetto a una dose endovenosa di riferimento, nelle donne la biodisponibilità orale media dell'alendronato è stata dello 0,64% per dosi fra 5 e 70 mg, somministrate dopo digiuno notturno e due ore prima di una colazione standardizzata. Allo stesso modo la biodisponibilità si è ridotta a valori stimati fra 0,46% e 0,39% con la somministrazione dell'alendronato un'ora o mezz'ora prima di una colazione standardizzata. Negli studi sull'osteoporosi l'alendronato ha dimostrato efficacia se somministrato almeno 30 minuti prima della prima assunzione di cibo o bevande nell'arco della giornata.

La biodisponibilità è risultata trascurabile indipendentemente dalla somministrazione dell'alendronato con una colazione standardizzata, o fino a due ore dopo una colazione standardizzata. La somministrazione concomitante dell'alendronato e caffè o succo d'arancia ha ridotto circa del 60% la biodisponibilità.

Nei soggetti sani, l'assunzione orale di prednisone (20 mg tre volte/die per cinque giorni) non ha causato cambiamenti di rilevanza clinica nella biodisponibilità orale dell'alendronato (incremento medio fra il 20 e il 44%).

Distribuzione

Studi nei ratti mostrano che l'alendronato si distribuisce temporaneamente nei tessuti molli a seguito della somministrazione endovenosa di 1 mg/kg, ma successivamente si ridistribuisce con rapidità nell'osso, oppure viene escreto nelle urine. Il volume medio di distribuzione allo stato stazionario, ad eccezione dell'osso, è di almeno 28 litri nell'uomo. Le concentrazioni plasmatiche del farmaco dopo dosi orali terapeutiche sono troppo basse per il rilevamento analitico (< 5 ng/ml). Il legame con le proteine plasmatiche nell'uomo è circa del 78%.

Metabolismo

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

Eliminazione

In seguito ad assunzione di una singola dose endovenosa dell'alendronato marcato con ^{14}C , circa il 50% della radioattività veniva escreto nelle urine entro 72 ore, mentre la radioattività recuperata nelle feci era scarsa o nulla. Dopo una singola dose endovenosa di 10 mg, la clearance renale dell'alendronato era 71 ml/min, mentre la clearance sistemica non ha superato 200 ml/min. Le concentrazioni nel plasma si sono ridotte di oltre il 95% entro sei ore dalla somministrazione endovenosa. Nell'uomo, l'emivita terminale viene stimata superiore a dieci anni, il che attesta la liberazione dell'alendronato dallo scheletro. L'alendronato non viene escreto attraverso i sistemi di trasporto degli acidi o delle basi dei reni nei ratti, pertanto non si prevedono interferenze con l'escrezione di altri medicinali da parte di questi sistemi nell'uomo.

Caratteristiche nei pazienti

Studi preclinici mostrano che il medicinale non depositatosi nell'osso viene escreto rapidamente nelle urine. Dopo un dosaggio cronico con dosi e.v. cumulative fino a 35 mg/kg, negli animali non è emersa evidenza di saturazione dell'assunzione da parte dell'osso. Malgrado non vi siano informazioni cliniche disponibili, è probabile che, analogamente a quanto avviene negli animali, l'eliminazione renale dell'alendronato si riduca nei pazienti con funzione renale compromessa. Pertanto, nei pazienti con compromissione renale è prevedibile maggiore accumulo osseo dell'alendronato (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogenico. Studi nei ratti dimostrano che il trattamento con l'alendronato durante la gravidanza è associato a distocia nelle madri durante il parto, legata ad ipocalcemia.

Nell'ambito degli studi, i ratti trattati con dosi elevate mostravano maggiore incidenza di ossificazione fetale incompleta. Non è nota la rilevanza di questi risultati per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina (E460)

Silice colloidale anidra

Sodio croscarmellosa (E468)

Magnesio stearato (E572)

Rivestimento:

Lustre Clear LC 103 :

Cellulosa microcristallina (E460)

Carragenina (E407)

Macrogol 8000

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

2 compresse rivestite con film, in blister di OPA/Alluminio/PVC/Alluminio e scatola ripiegata.

4 compresse rivestite con film, in blister di OPA/Alluminio/PVC/Alluminio e scatola ripiegata.

12 (3x4) compresse rivestite con film, in blister di OPA/Alluminio/PVC/Alluminio e scatola ripiegata.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratori Alter S.r.l.

via Egadi, 7

20144 Milano

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

038471013/M

038471025/M

038471037/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27/03/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2012