

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alendronato Ranbaxy Italia 70 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 70 mg di acido alendronico (equivalenti a 76,188 mg di alendronato sodico).

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresses bianco-biancastre, rotonde, con inciso "A" su di un lato e "4" sull'altro lato.

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 di una compressa da 70 mg una volta alla settimana.

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

Per consentire un adeguato assorbimento dell'acido alendronico

L'acido alendronico deve essere assunto almeno 30 minuti prima della prima assunzione di cibo, bevanda o medicinale della giornata, con acqua del rubinetto perché altre bevande (inclusa l'acqua minerale), il cibo ed altri medicinali possono ridurre l'assorbimento dell'acido alendronico (vedere paragrafo 4.5).

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

- L'acido alendronico deve essere assunto deglutendolo con un bicchiere pieno d'acqua del rubinetto (non meno di 200 ml), solo dopo essersi alzati al mattino.
- I pazienti devono deglutire la compressa di acido alendronico solo intera. I pazienti non devono frantumare o masticare o far sciogliere in bocca le compresse a causa del rischio di ulcerazioni oro-faringee.
- I pazienti non devono sdraiarsi fino a quando non hanno consumato il primo pasto della giornata, il che deve avvenire almeno mezz'ora dopo l'assunzione della compressa.

- I pazienti non devono sdraiarsi per almeno 30 minuti dopo aver preso l'acido alendronico.
- L'acido alendronico non deve essere assunto prima di coricarsi o prima di alzarsi.

I pazienti devono assumere supplementi di calcio e vitamina D se il loro apporto con la dieta è insufficiente (vedere paragrafo 4.4).

Uso negli anziani

Negli studi clinici non sono emerse differenze dovute all'età nell'efficacia e nel profilo di sicurezza dell'acido alendronico. Pertanto, non è richiesto un aggiustamento della dose per i pazienti anziani.

Uso nella compromissione renale

L'aggiustamento del dosaggio non è necessario nei pazienti con GFR >35 ml/min. A causa della mancanza di esperienza, l'acido alendronico non è raccomandato in pazienti con GFR <35 ml/min.

Uso nei bambini (sotto i 18 anni)

L'uso dell'alendronato sodico non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 18 anni a causa di insufficienti dati sulla sicurezza ed efficacia nelle condizioni associate con l'osteoporosi pediatrica (vedere anche paragrafo 5.1).

Osteoporosi indotta da glucocorticoidi

L'acido alendronico 70 mg non è stato studiato per il trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi.

4.3. Controindicazioni

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

4.4. Speciali avvertenze e precauzioni d'impiego

L'acido alendronico può causare irritazione locale delle membrane mucose 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'acido alendronico 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 e sanguinamento gastro-intestinale attivo o a pazienti sottoposti ad operazioni chirurgiche del tratto gastrointestinale superiore, a parte la chirurgia piloroplastica (vedere paragrafo 4.3). In pazienti con esofago di Barrett accertato, i medici devono prendere in considerazione i benefici e i rischi dell'alendronato su base individuale del paziente.

Reazioni esofagee (a volte gravi da richiedere l'ospedalizzazione), quali esofagite, ulcera ed erosione esofagea, raramente seguite da stenosi esofagea, sono state riportate in pazienti trattati con acido alendronico. Di conseguenza il medico deve stare attento ad

ogni segno o sintomo indicativo di possibili effetti collaterali esofagei. I pazienti devono essere istruiti a sospendere il trattamento con acido alendronico e consultare il loro medico se presentano sintomi di irritazione esofagea, quali disfagia, dolore alla deglutizione o dolore retrosternale, comparsa o peggioramento di pirosi gastrica.

Il rischio di gravi effetti collaterali all'esofago sembra maggiore nei pazienti che non assumono l'acido alendronico come prescritto e/o che continuano ad assumerlo dopo aver sviluppato sintomi di irritazione all'esofago. E' estremamente importante che i pazienti ricevano e capiscano completamente le informazioni sul dosaggio (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono essere informati che il rischio di problemi all'esofago aumenta se essi non seguono queste istruzioni.

In ampi studi clinici non è stato osservato un aumento del rischio, ma sono stati riportati rari casi (post-marketing) di ulcera gastrica e del duodeno, alcuni dei quali gravi e con complicazioni.

Osteonecrosi della mandibola e/o mascella, in genere associata con estrazioni dentarie e/o infezioni locali (inclusa l'osteomielite) è stata riportata in pazienti con cancro che ricevevano regimi terapeutici comprendenti, principalmente, somministrazione endovenosa di bifosfonati. Molti di questi pazienti ricevevano anche chemioterapia e corticosteroidi. L'osteonecrosi della mandibola e/o mascella è stata riportata anche in pazienti con osteoporosi trattati con bifosfonati orali.

Quando si valuta il rischio di un individuo di sviluppare l'osteonecrosi della mandibola e/o mascella bisogna considerare i seguenti fattori di rischio:

- potenza del bifosfonato (la più alta per l'acido zoledronico), via di somministrazione (si veda sopra) e la dose cumulativa
- tumore, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, fumo
- una storia di patologia dentale, scarsa igiene orale, patologia periodontale, pratiche dentali invasive e protesi inserite male.

Un esame dentale con appropriati interventi di odontoiatria preventiva, deve essere preso in considerazione prima del trattamento con bifosfonati nei pazienti con scarsa condizione dentale.

Durante il trattamento, i pazienti devono evitare se possibile procedure dentali invasive. Nei pazienti che sviluppano osteonecrosi della mandibola e/o mascella con il trattamento con bifosfonati, la chirurgia dentale può acutizzare tale condizione. Per i pazienti che richiedono procedure dentali non vi sono dati disponibili per suggerire se la sospensione del trattamento con bifosfonati riduce il rischio di osteonecrosi della mandibola e/o mascella. Il giudizio clinico del medico curante deve guidare il piano terapeutico di ogni paziente, basandosi sulla valutazione individuale del beneficio/rischio.

Durante il trattamento con bifosfonati, tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, ricevere di routine controlli dentistici, e segnalare eventuali sintomi orali come la mobilità dentale, dolore o gonfiore.

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.

Nei pazienti trattati con bifosfonati è stato riportato dolore osseo, articolare e/o muscolare. Nell'esperienza post-marketing questi sintomi sono stati raramente gravi e/o hanno causato disabilità (vedere paragrafo 4.8). I tempi di esordio dei sintomi sono risultati variabili da un giorno a diversi mesi dall'inizio del trattamento. La maggior parte dei pazienti ha avuto un'attenuazione dei sintomi dopo l'interruzione. Un sottogruppo ha avuto una recidiva dei sintomi quando ritrattato con lo stesso farmaco o un altro bifosfonato.

Sono state riportate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bifosfonati per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali od 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 diagnostici 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 bifosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore contro laterale. 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 bifosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale. Durante il trattamento con bifosfonati 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 sono stati riferite rare manifestazioni di eruzioni cutanee compresa la sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica.

Si deve dare istruzione ai pazienti che in caso di mancata assunzione della dose settimanale di acido alendronico, 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'acido alendronico non è raccomandato in pazienti con compromissione renale con GFR < 35 ml/min (vedere paragrafo 4.2).

Devono essere considerate le cause di osteoporosi diverse dalla deficienza di estrogeni e dall'età.

L'ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare la terapia con acido alendronico (vedere paragrafo 4.3). Altri disturbi del metabolismo minerale (per esempio deficit della vitamina D e ipoparatiroidismo) devono pure essere trattati efficacemente. In pazienti con tali disturbi, il calcio sierico ed i sintomi di ipocalcemia devono essere monitorati durante il trattamento con acido alendronico.

A causa degli effetti positivi dell'acido alendronico sulla mineralizzazione ossea, possono comparire riduzioni del calcio e del fosfato sierici particolarmente in pazienti che assumono glicocorticoidi, nei quali l'assorbimento del calcio può essere diminuito. Queste sono solitamente piccole ed asintomatiche. Tuttavia, vi sono state rare segnalazioni di ipocalcemia sintomatica che occasionalmente sono state gravi e spesso sono comparse in pazienti che presentavano condizioni predisponenti (ad esempio ipoparatiroidismo, deficienza della vitamina D o malassorbimento del calcio).

Di conseguenza è particolarmente importante assicurare un sufficiente apporto di calcio e vitamina D ai pazienti che ricevono glicocorticoidi.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In caso di somministrazione concomitante è probabile che cibo e bevande (inclusa l'acqua minerale), supplementi di calcio, antiacidi ed alcuni medicinali somministrati per via orale, possano interferire con l'assorbimento dell'acido alendronico. Pertanto, i pazienti devono attendere almeno mezz'ora dopo l'assunzione di acido alendronico prima di prendere altri farmaci orali (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Non sono previste altre interazioni di significato clinico con prodotti medicinali. Numerosi pazienti in studi clinici hanno ricevuto estrogeni (per via intravaginale, transdermica o orale) mentre prendevano l'acido alendronico. Non sono state identificate reazioni avverse attribuibili al loro uso concomitante.

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

Benché non siano stati condotti specifici studi di interazione, l'acido alendronico negli studi clinici è stato associato a vari medicinali di uso comune senza segni di interazione clinica avversi.

4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

L'acido alendronico non deve essere usato durante la gravidanza. Non si dispone di dati adeguati sull'uso di acido alendronico in donne in gravidanza.

Studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale o sullo sviluppo post-natale. L'acido alendronico somministrato a ratti gravidi ha causato distocia correlata ad ipocalcemia (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se l'acido alendronico venga escreto nel latte materno. In considerazione della sua indicazione, l'acido alendronico non deve essere usato da donne in allattamento.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia alcune reazioni avverse che sono state riportate con acido alendronico possono avere effetti in alcuni pazienti sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Le risposte individuali all'acido alendronico possono variare (vedere paragrafo 4.8).

4.8. Effetti indesiderati

In uno studio ad un anno in donne in postmenopausa con osteoporosi, il profilo globale di sicurezza dell'acido alendronico 70 mg una volta alla settimana (n = 519) e dell'acido alendronico 10 mg/die (n = 370) sono risultati simili.

In due studi a 3 anni in donne in menopausa (acido alendronico 10 mg: n = 196, placebo: n = 397) con pressappoco lo stesso disegno, il profilo di sicurezza dell'acido alendronico 10 mg è risultato simile a quello del gruppo trattato con placebo.

Le reazioni avverse riportate dagli sperimentatori come di correlazione possibile, probabile o certa al farmaco, sono presentate qui sotto se la loro incidenza era $\geq 1\%$ in uno dei gruppi trattati nello studio ad un anno o se la loro incidenza era $\geq 1\%$ nei pazienti trattati con acido alendronico 10 mg/die ed a maggiore incidenza rispetto al gruppo trattato con placebo nello studio a tre anni.

	Studio ad 1 anno		Studi a 3 anni	
	Acido Alendronico 70 mg una volta/settimana (n=519)	Acido Alendronico 10 mg/die (n=370)	Acido Alendronico 10 mg/die (n=196)	Placebo (n=397)
	%	%	%	%
<i>Patologie 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 addominale	1,0	1,4	1,0	0,8
Stitichezza	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>Patologie muscolo-scheletriche e del tessuto connettivo</i>				
Dolore muscolo-scheletrico (ossa, muscoli, o articolazioni)	2,9	3,2	4,1	2,5
Crampi muscolari	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Patologie del sistema nervoso</i>				
Cefalea	0,4	0,3	2,6	1,5

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate in studi clinici e/o dopo la commercializzazione:

Molto comuni ($\geq 1/10$), Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Molto rari ($< 1/10.000$, incluse reazioni isolate)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Descrizione dell'effetto indesiderato
Disturbi del sistema immunitario	Rari	reazioni da ipersensibilità incluse orticaria ed angioedema
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Rari	ipocalcemia sintomatica, spesso in associazione con condizioni predisponenti [§]
Patologie del sistema nervoso	Comuni	cefalea, capogiri [†]
	Non comuni	disgeusia [†]
Patologie dell'occhio	Non comuni	infiammazione dell'occhio (uveite, sclerite, episclerite)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comuni	vertigini [†]
Patologie vascolari	Molto raro	osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa della classe dei bisfosfonati)
Patologie gastrointestinali	Comuni	dolore addominale, dispepsia, stitichezza, diarrea, flatulenza, ulcera esofagea*, disfagia*, distensione addominale, rigurgito acido
	Non comuni	nausea, vomito, gastrite, esofagite*, erosioni esofagee*, melena [†]
	Rari	stenosi esofagea*, ulcere orofaringee*, sintomi del tratto gastrointestinale superiore PUBs (perforazione, ulcere, emorragia) [§]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comuni	alopecia [†] , prurito [†]
	Non comuni	eruzione cutanea, eritema
	Rari	eruzione cutanea con fotosensibilità, gravi reazioni allergiche della cute incluse la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica [‡]
Patologie muscolo-scheletriche, del tessuto connettivo e delle ossa	Molto Comuni	dolori muscolo-scheletrici (ossa, muscoli o articolazioni) che a volte sono gravi
	Comuni	gonfiore alle articolazioni [†]
	Rari	osteonecrosi della mandibola e/o mascella [§] , fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femorale (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 fase di risposta acuta (mialgia,

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Descrizione dell'effetto indesiderato
		malessere e raramente febbre) tipicamente all'inizio della terapia

§ Vedere paragrafo 4.4

† La frequenza negli studi clinici era simile nel gruppo trattato con il medicinale e il gruppo placebo

* Vedere paragrafo 4.2.e 4.4

‡ Questa reazione avversa è stata individuata attraverso la sorveglianza post-marketing. La frequenza rara è stata stimata sulla base di relativi studi clinici.

† Identificato nell'esperienza post-marketing.

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: www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9. Sovradosaggio

Il sovradosaggio può causare ipocalcemia, ipofosfatemia ed effetti collaterali del tratto gastrointestinale superiore come disturbi gastrici, pirosi gastrica, esofagite, gastrite o ulcera.

Non vi sono specifiche informazioni sul trattamento del sovradosaggio da acido alendronico. Latte o antiacidi devono essere ingeriti per legare l'acido alendronico. A causa del rischio di irritazione esofagea, non deve essere indotto il vomito ed il paziente deve rimanere in posizione completamente eretta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Bifosfonati, farmaci per il trattamento delle malattie delle ossa.

Codice ATC: M05BA04.

L'ingrediente attivo di Alendronato Ranbaxy Italia, l'alendronato sodico, è un bifosfonato che inibisce il riassorbimento osteoclastico dell'osso senza alcun effetto diretto sulla formazione dell'osso.

Studi preclinici hanno dimostrato una localizzazione preferenziale dell'acido alendronico nei siti con riassorbimento attivo. L'attività degli osteoclasti viene inibita, ma il reclutamento ed il legame degli osteoclasti non vengono influenzati. La qualità dell'osso formatosi durante il trattamento con acido alendronico è normale.

Osteoporosi in postmenopausa

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 dell'acido alendronico 70 mg una volta alla settimana (n = 519) e dell'acido alendronico 10 mg/die (n = 370) è stata dimostrata in uno studio multicentrico in donne in postmenopausa con osteoporosi. Gli aumenti medi rispetto al basale della DMO della colonna lombare ad un anno erano: 5,1% (intervallo fiduciale al 95%: 4,8 - 5,4%) nel gruppo trattato con 70 mg una volta alla settimana e 5,4% (intervallo fiduciale al 95%: 5,0 - 5,8%) nel gruppo trattato con 10 mg/die.

Gli aumenti medi rispetto al basale della DMO erano del 2,3% e del 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 in altre localizzazioni scheletriche.

Gli effetti dell'acido alendronico sulla massa ossea e sull'incidenza delle fratture in donne in postmenopausa sono stati esaminati in due studi iniziali di efficacia con identico disegno (n = 994) ed 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 acido alendronico 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 ed il trocantere. La DMO totale è pure aumentata significativamente.

Vi è stata una riduzione del 48% (acido alendronico 3,2% vs. placebo 6,2%) nella percentuale di pazienti trattati con acido alendronico 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 con acido alendronico (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 con almeno una frattura vertebrale (da compressione) al basale. In questo studio l'acido alendronico somministrato una volta al giorno ha ridotto l'incidenza di una o più nuove fratture vertebrali del 47% (acido alendronico 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 con osteoporosi che corrispondeva alla citata definizione) nell'incidenza delle fratture dell'anca (acido alendronico 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%).

Popolazione pediatrica

L'alendronato sodico è stato studiato in un piccolo numero di pazienti con osteogenesi imperfetta sotto i 18 anni. I risultati sono insufficienti per supportare il suo uso nei pazienti pediatrici con osteogenesi imperfetta.

Esami di laboratorio

Negli studi clinici una riduzione asintomatica, lieve e transitoria del calcio e del fosfato sierici è stata riportata in circa il 18 e 10% rispettivamente dei pazienti che assumevano acido alendronico 10 mg/die rispetto al 12 e 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 ≤ 2.0 mg/dl (≤ 0.65 mmol/l) è risultata simile in entrambi i gruppi.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Rispetto ad una dose endovenosa di riferimento, la biodisponibilità orale media dell'acido alendronico nelle donne è stata dello 0,64% per dosi da 5 a 70 mg somministrati dopo una notte a digiuno e 2 ore prima di una colazione standard.

Similmente la biodisponibilità si è ridotta ad un valore stimato del 0,46% e del 0,39% quando l'acido alendronico è stato somministrato un'ora o mezz'ora prima di una colazione standard.

Negli studi sull'osteoporosi, l'acido alendronico è risultato efficace quando somministrato almeno 30 minuti prima del primo alimento o bevanda della giornata.

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

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

Distribuzione

Studi nel ratto hanno mostrato che l'acido alendronico si distribuisce temporaneamente nei tessuti molli dopo somministrazione 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 una dose terapeutica, sono troppo basse per una valutazione analitica (<5 ng/ml). Il legame con le proteine del plasma umano è di circa il 78%.

Biotrasformazione

Non vi sono segni che l'acido alendronico venga metabolizzato negli animali o nell'uomo.

Eliminazione

Dopo una singola dose e.v. di acido alendronico C¹⁴, circa il 50% della radioattività viene escreta con le urine entro 72 ore. La radioattività riscontrata nelle feci è molto scarsa o nulla. La clearance renale è di 71 ml/min dopo una dose singola di 10 mg e.v. e la clearance sistemica non supera i 200 ml/min.

Entro 6 ore la concentrazione plasmatica diminuisce fino ad oltre il 95% dopo somministrazione e.v.. A causa del lento rilascio dell'acido alendronico dallo scheletro, si stima che l'emivita nell'uomo sia >10 anni. Nei ratti l'acido alendronico 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.

Popolazioni particolari

Sperimentazioni pre-cliniche hanno mostrato che il farmaco che non viene depositato nell'osso, viene escreto rapidamente nelle urine. Dopo somministrazione cronica di dosi cumulative e.v. fino a 35 mg/kg in animali, non è stata dimostrata saturazione dell'assorbimento da parte dell'osso. Come negli animali, è probabile che l'eliminazione dell'acido alendronico per via renale sia ridotta in pazienti con insufficienza renale anche se non vi sono dati clinici disponibili al riguardo. Di conseguenza un maggior accumulo di acido alendronico nelle ossa è prevedibile in soggetti con ridotta funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di sperimentazioni convenzionali di sicurezza, farmacologia, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogenetico, i dati non clinici non hanno rivelato alcun speciale rischio per gli essere umani. Studi nei ratti hanno dimostrato che il trattamento con acido alendronico durante la gravidanza è associato con distocia delle femmine durante il parto, correlata all'ipocalcemia. I ratti che nelle sperimentazioni hanno ricevuto dosi elevate, hanno mostrato un'aumentata incidenza di incompleta ossificazione fetale. Non è nota la rilevanza di tali reperti per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato
Talco
Silice colloidale anidra.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale precauzione per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono fornite confezionate in blister in PA/Al/PVC/Al.
I blister sono inseriti in astucci contenenti 2, 4, 8, 12, 24 o 40 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale inutilizzato o il materiale di scarto devono essere smaltiti secondo le normative locali.

- 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
Ranbaxy Italia S.p.A.
Piazza Filippo Meda, 3
20121 Milano

- 8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
Alendronato Ranbaxy Italia 70 mg compresse – 2 cpr. in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 038006096
Alendronato Ranbaxy Italia 70 mg compresse – 4 cpr. in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 038006108
Alendronato Ranbaxy Italia 70 mg compresse – 8 cpr. in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 038006110
Alendronato Ranbaxy Italia 70 mg compresse – 12 cpr. in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 038006122
Alendronato Ranbaxy Italia 70 mg compresse – 40 cpr. in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 038006134

- 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
Dicembre 2007

- 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**