

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL PRODOTTO MEDICINALE

DRALENOS 10 mg, compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di acido alendronico (sodio alendronato triidrato).

Eccipiente con effetto noto: ogni compressa contiene 129,95 mg di lattosio monoidrato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compressa bianca, di forma ovale, di circa 9.9 mm per 5.9 mm, con impresso "AD10" da un lato e "G" dall'altro.

4. DATI CLINICI

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale volto a ridurre il rischio di compressione vertebrale e/o di fratture dell'anca.
- Trattamento dell'osteoporosi negli uomini a rischio aumentato di frattura. È stata dimostrata una riduzione dell'incidenza di fratture vertebrali, ma non di fratture non vertebrali.
- Trattamento e profilassi dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi.

2 Posologia e modalità di somministrazione

Posologia

Trattamento dell'osteoporosi nelle donne post-menopausali:

La dose raccomandata è di 10 mg una volta al giorno

Trattamento dell'osteoporosi negli uomini:

La dose raccomandata è di 10 mg una volta al giorno

Trattamento e profilassi dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi

La dose raccomandata è di una compressa da 10 mg una volta al giorno.

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

Popolazioni speciali

Anziani: Negli studi clinici non è stata riscontrata alcuna differenza correlata all'età per quanto riguarda i profili di efficacia/sicurezza dell'alendronato. Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica: la sicurezza e l'efficacia dell'alendronato nei lattanti e nei bambini di età inferiore a 18 anni non è stata stabilita.

Questo medicinale non deve essere utilizzato nei bambini di età inferiore a 18 anni. I dati attualmente disponibili sull'utilizzo dell'alendronato nella popolazione pediatrica sono riportati al paragrafo 5.1.

Pazienti con compromissione renale: nei pazienti con clearance della creatinina maggiore di 35 ml/min non è necessario aggiustare la dose. L'alendronato non è raccomandato nei pazienti con compromissione renale in cui la clearance della creatinina sia inferiore a 35 ml/min, poiché non vi è sufficiente esperienza.

Pazienti con compromissione epatica: sulla base dei dati di farmacocinetica, non sono necessari aggiustamenti della dose in pazienti con compromissione epatica.

Modo di somministrazione

Per uso orale

Per assicurare un adeguato assorbimento dell'alendronato:

Dralenos deve essere assunto almeno 30 minuti prima dell'assunzione del primo cibo, di bevande o di altri medicinali della giornata, solo con acqua del rubinetto. Altre bevande (inclusa l'acqua minerale), il cibo ed alcuni medicinali possono ridurre l'assorbimento dell'alendronato (vedere paragrafo 4.5).

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

- Dralenos deve essere solo assunto solo al mattino al risveglio, con un bicchiere pieno d'acqua del rubinetto (non meno di 200 ml)
- I pazienti devono ingoiare la compressa di Dralenos solo intera. I pazienti non devono rompere o masticare le compresse o lasciare disciogliere le compresse in bocca a causa del rischio di ulcerazioni orofaringee
- I pazienti non si devono sdraiare per almeno 30 minuti dopo l'assunzione della compressa di Dralenos e finché non hanno mangiato.
- Dralenos 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 è inadeguata (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

- Anomalie dell'esofago ed altri fattori che ritardano lo svuotamento esofageo come stenosi o acalasia.
- Incapacità di rimanere in posizione eretta o seduta per almeno 30 minuti
- Ipersensibilità all'alendronato o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Ipopalcemia (vedere anche paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

Reazioni avverse del tratto gastrointestinale superiore

L'alendronato può causare irritazione locale della mucosa del tratto gastrointestinale superiore. Considerando la possibilità di peggioramento della malattia di base, l'alendronato va somministrato con cautela nei pazienti con problemi del tratto gastrointestinale superiore, come disfagia, malattia esofagea, gastrite, duodenite, ulcere o con recenti episodi (entro l'anno precedente) di malattia gastrointestinale importante come ulcera peptica o emorragia gastrointestinale attiva o intervento chirurgico della parte superiore del tratto gastro-intestinale, piloroplastica esclusa (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti con accertato esofago di Barrett il medico prescrittore deve valutare i benefici e i potenziali rischi della terapia con Alendronato su base individuale.

Nei pazienti che assumono alendronato sono state riportate reazioni esofagee (talvolta gravi e che hanno richiesto l'ospedalizzazione) come esofagite, ulcere ed erosioni esofagee, in rari casi seguite da

stenosi esofagea. Pertanto i medici devono osservare i pazienti per individuare qualsiasi sintomo o segno che potrebbe indicare una possibile reazione esofagea e devono spiegare ai pazienti che, ove dovessero sviluppare sintomi di irritazione esofagea come disfagia, dolore alla deglutizione, o dolore retrosternale, pirosi nuova/peggiorata, è necessario interrompere la terapia con alendronato e rivolgersi ad un medico.

Il rischio di eventi avversi esofagei gravi sembra essere maggiore nei pazienti che non assumono l'alendronato correttamente e/o che continuano ad assumerlo dopo aver sviluppato sintomi indicativi di irritazione esofagea. E' molto importante fornire ai pazienti istruzioni chiare e complete sul dosaggio ed accertarsi che comprendano tali istruzioni (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono sapere che, se non si attengono alle istruzioni, i rischi di problemi esofagei possono aumentare.

Mentre non è stato osservato alcun aumento del rischio nei trial clinici estesi, esistono alcune rare segnalazioni (successive alla commercializzazione) di ulcere gastriche e duodenali, alcune gravi e con complicazioni.

Osteonecrosi della mandibola/mascella

L'osteonecrosi della mandibola/mascella, generalmente associata ad estrazione dentale e/o ad infezione locale (osteomielite inclusa), 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/mascella è stata anche riportata in pazienti con osteoporosi in trattamento con i bifosfonati orali.

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

- potenza del bifosfonato (massima per l'acido zoledronico), via di somministrazione (vedere sopra) e dose cumulativa
- cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, inibitori dell'angiogenesi, fumo
- una storia di malattie dentali, scarsa igiene orale, patologia periodontale, procedimenti dentali invasivi e dentiere non perfettamente calzanti.

Prima di iniziare il trattamento con i bifosfonati orali in pazienti con condizioni dentali compromesse 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 mascella durante la terapia con i bifosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentale, non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione del trattamento con i bifosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola/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 incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, a sottoporsi a periodiche visite di controllo dentistiche e a riferire ogni sintomo riguardante il cavo orale come mobilità dentale, dolore o gonfiore.

Osteonecrosi del canale uditivo esterno

È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bisfosfonati, prevalentemente in associazione a terapie di lungo termine. Tra i possibili fattori di rischio dell'osteonecrosi del canale uditivo esterno sono inclusi l'uso di steroidi e la chemioterapia e/o fattori di rischio locali quali infezione o trauma. L'eventualità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve

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

Dolore muscoloscheletrico

Nei pazienti che assumono bisfosfonati è stato riportato dolore alle ossa, alle articolazioni e ai muscoli. Nell'esperienza dopo la commercializzazione del farmaco, questi sintomi sono stati raramente gravi e/o disabilitanti (vedere paragrafo 4.8). Il tempo di insorgenza dei sintomi variava da un giorno a molti mesi dall'inizio della terapia. Nella maggior parte dei pazienti i sintomi si sono attenuati con l'interruzione della terapia. Un sottogruppo di pazienti ha riportato una recidiva dei sintomi quando ha ripreso lo stesso farmaco o un altro bisfosfonato.

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 dopo un trauma minimo o in assenza di trauma 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 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.

Reazioni cutanee

Nell'esperienza post-commercializzazione sono stati segnalati rari casi di gravi reazioni avverse cutanee comprese Sindrome di Steven-Johnson e necrolisi epidermica tossica.

Compromissione renale

L'alendronato non è raccomandato nei pazienti con compromissione renale la cui clearance della creatinina è inferiore a 35 ml/min, (vedere paragrafo 4.2).

Metabolismo minerale e osseo

Vanno prese in considerazione le cause di osteoporosi diverse dalla carenza di estrogeni e dall'invecchiamento.

L'ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare la terapia a base di alendronato (vedere paragrafo 4.3). Eventuali altri disturbi che incidono sul metabolismo dei minerali (come la carenza di vitamina D e l'ipoparatiroidismo) devono essere trattati efficacemente. Nei pazienti con queste condizioni, durante la terapia con Draleno i livelli sierici di calcio, come anche i sintomi di ipocalcemia devono essere tenuti sotto controllo.

Gli effetti positivi dell'alendronato in termini di aumento del minerale osseo, possono comportare cali dei livelli sierici di calcio e fosfato, soprattutto nei pazienti che assumono glucocorticoidi nei quali l'assorbimento di calcio può risultare diminuito. Questi cali sono di solito di lieve entità ed asintomatici. Tuttavia, sono stati riportati rari casi di ipocalcemia sintomatica occasionalmente gravi e spesso in pazienti con condizioni predisponenti (per es. ipoparatiroidismo, carenza di vitamina D e

malassorbimento del calcio). È particolarmente importante assicurarsi che i pazienti in terapia di glucocorticoidi ricevano un apporto sufficiente di calcio e vitamina D.

Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente “senza-sodio”.

4.5 Interazione con altri prodotti medicinali ed altre forme di interazione

Se assunti contemporaneamente al farmaco, è probabile che i cibi e le bevande (acqua minerale inclusa), gli integratori di calcio, gli antiacidi, ed alcuni medicinali per via orale interferiscono con l'assorbimento dell'alendronato. Pertanto, i pazienti devono aspettare almeno 30 minuti dall'assunzione di Dralenos prima di assumere altri medicinali orali (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Non dovrebbero sussistere altre interazioni farmacologiche clinicamente significative. Negli studi clinici ad un numero di pazienti oltre all'alendronato sono stati somministrati estrogeni (per via intravaginale, transdermica o orale). Non sono stati riportati eventi avversi associati alla loro assunzione concomitante (vedere paragrafo 5.1).

Poiché l'uso dei FANS è associato ad irritazione gastrointestinale, deve essere utilizzata cautela durante l'uso concomitante con l'alendronato.

Anche se non sono stati condotti studi specifici sulle interazioni, nell'ambito degli studi clinici l'alendronato è stato utilizzato in concomitanza con un'ampia gamma di medicinali di largo impiego e non sono state riscontrate interazioni cliniche avverse.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'alendronato non deve essere assunto in gravidanza. I dati sull'utilizzo dell'alendronato nelle donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva. L'alendronato somministrato a ratti durante la gravidanza ha causato distocia associata a ipocalcemia (vedere paragrafo 5.3).

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

Allattamento

Non è noto se l'alendronato/metaboliti siano escreti nel latte umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'alendronato non deve essere assunto dalle donne che allattano al seno.

7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari

L'alendronato ha un effetto nullo o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. I pazienti possono manifestare alcune reazioni avverse che potrebbero incidere sulla

capacità di guidare veicoli o usare macchinari come ad esempio visione offuscata, confusione e dolore severo alle ossa, ai muscoli o alle articolazioni (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nell'ambito di uno studio della durata di un anno a cui hanno preso parte donne postmenopausali affette da osteoporosi, il profilo di sicurezza generale dell'alendronato 70 mg/una volta a settimana (n=519) è stato simile a quello dell'alendronato 10 mg/giorno (n=370).

Nell'ambito di due studi della durata di tre anni, di struttura quasi identica, a cui hanno preso parte donne postmenopausali (alendronato 10 mg: n = 196, placebo: n = 397), il profilo di sicurezza dell'alendronato 10 mg/giorno è simile a quello riscontrato nel gruppo placebo.

Gli eventi avversi, definiti dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente associati al farmaco, sono riportati nella seguente tabella, se si sono manifestati in percentuale $\geq 1\%$ in uno dei gruppi terapeutici nello studio di un anno, o in percentuale $\geq 1\%$ dei pazienti trattati con alendronato 10 mg/giorno e con un'incidenza più elevata rispetto a quella riscontrata nel gruppo placebo negli studi di tre anni.

	Studio di un anno		Studio di tre anni	
	alendronato sodico una volta a settimana 70 mg (n=519) %	alendronato 10 mg/giorno (n=370) %	alendronato 10 mg/giorno (n=196) %	Placebo (n=397) %
<i>Gastrointestinali</i>				
Dolore addominale	3,7	3,0	6,6	4,8
Dispepsia	2,7	2,2	3,6	3,5
Reflusso 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>Muscoloscheletrici</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>Neurologici</i>				
Cefalea	0,4	0,3	2,6	1,5

Tabella delle reazioni avverse

Nel corso degli studi clinici e/o sulla base dell'esperienza post-commercializzazione sono stati riportati i seguenti eventi avversi:

Le frequenze sono definite come: [molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$), molto rari ($< 1/10000$)]

Classificazione per e sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario:	Rari	reazioni di ipersensibilità inclusi orticaria e angioedema
Disturbi del metabolismo e della nutrizione:	Rari	ipocalcemia sintomatica, spesso associate a condizioni predisponenti [§]
Patologia 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:	Comune	vertigini [†]
Patologie gastrointestinali:	Comuni	dolore addominale, dispepsia, costipazione, diarrea, flatulenza, ulcere esofagee*, disfagia*, distensione addominale, rigurgito acido
	Non comuni	nausea, vomito, gastrite, esofagite*, erosione esofagea*, melena [†]
	Rari	restringimento esofageo*, ulcera orofaringea*, perforazione, ulcera e sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore [§]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:	Comuni	alopecia [†] , prurito [†]
	Non comuni	eruzione cutanea, eritema
	Rari	eruzione cutanea con fotosensibilità, gravi reazioni cutanee inclusa la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica [‡]
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo:	Molto comuni	dolore muscolo scheletrico (ossa, muscoli o articolazioni) a volte severo ^{†§}
	Comuni	Edema articolare [†]
	Rari	osteonecrosi della mandibola/mascella ^{‡§} , fratture atipiche sottotrocanteriche e

		diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bifosfonati)
	Molto rari	osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati).
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:	Comuni	astenia [†] , edema periferico [†]
	Non comuni	sintomi transitori come in una risposta di fase acuta (mialgia, malessere e raramente, febbre), di norma associate all'inizio del trattamento [‡]
<p>§ vedere paragrafo 4.4</p> <p>[†] la frequenza negli studi clinici è stata simile fra il gruppo che assumeva il farmaco ed il placebo</p> <p>* vedere sezioni 4.2 e 4.4</p> <p>[‡] questa reazione avversa è stata identificata attraverso la sorveglianza post-marketing. La frequenza rara è stata stimata sulla base degli studi clinici rilevanti.</p>		

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio del farmaco orale può causare ipocalcemia, ipofosfatemia ed eventi avversi a carico del tratto gastro-intestinale superiore, come mal di stomaco, pirosi, esofagite, gastrite o ulcera.

Trattamento

Non sono disponibili specifiche informazioni sul trattamento del sovradosaggio con l'alendronato. È bene somministrare latte o antiacidi per legare l'alendronato. Considerando il rischio di irritazione esofagea, non deve essere indotto il vomito ed il paziente deve rimanere in posizione eretta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Farmaci che agiscono sulla struttura e mineralizzazione, bifosfonati
Codice ATC: M05BA04

Meccanismo di azione

L'Alendronato è un bifosfonato. Dagli studi sugli animali, risulta chiaramente che l'alendronato si concentra maggiormente nelle aree in cui si verifica il riassorbimento osseo, soprattutto negli osteoclasti; inibisce il riassorbimento osseo senza produrre un effetto diretto sulla formazione ossea. Nell'ambito degli studi non clinici, si è riscontrato che l'alendronato è assorbito nelle aree di assorbimento dagli osteoclasti, dove causa un'inibizione reversibile del riassorbimento osseo provocato da queste cellule. Poiché vi è un significativo collegamento tra la formazione ossea ed il

riassorbimento osseo, anche la formazione ossea è ridotta, anche se in misura minore rispetto al riassorbimento, il che si traduce in un aumento della massa ossea.

Durante la terapia, l'osso normale che si forma incorpora l'alendronato nella matrice dove è farmacologicamente inattivo. Ed è per questo che l'alendronato deve essere somministrato cronicamente, per inibire gli osteoclasti nelle nuove zone di assorbimento. La dose più bassa di alendronato che ha disturbato la mineralizzazione ossea nei ratti (con conseguente osteomalacia) era 6000 volte superiore alla dose necessaria per inibire il riassorbimento. Pertanto, è alquanto improbabile che l'alendronato, assunto in dosi terapeutiche, induca osteomalacia.

Efficacia clinica e sicurezza

L'osteoporosi nelle donne post-menopausali:

L'osteoporosi è caratterizzata da una diminuzione della massa ossea da cui consegue un maggior rischio di fratture che solitamente interessano la colonna vertebrale, l'anca o il polso. Si manifesta sia nelle donne che negli uomini. Nelle donne, soprattutto dopo la menopausa, il metabolismo osseo accelera ed il ritmo di riassorbimento osseo è più rapido della formazione ossea, da cui consegue una perdita di massa ossea.

Il trattamento dell'osteoporosi a lungo termine con alendronato 10 mg al giorno (per un massimo di 5 anni) riduce l'escrezione nell'urina dei marcatori del riassorbimento osseo deossipiridinolina e N-telopeptide cross-legato del collagene di tipo I in misura del 50 - 70% circa. Nell'ambito di studi sulla prevenzione dell'osteoporosi si sono osservati cali simili nei pazienti che ricevevano 5 mg al giorno. La riduzione della velocità del riassorbimento osseo, dimostrata da questa misurazione, era già iniziata dopo un mese ed ha raggiunto il plateau dopo tre mesi, livello poi mantenuto per tutta la durata del trattamento con l'alendronato. Negli studi sul trattamento dell'osteoporosi con l'alendronato 10 mg al giorno, si è riscontrata una diminuzione del 50% dei marcatori della formazione ossea osteocalcina e fosfatasi alcalina ossea ed una riduzione compresa tra il 25 ed il 30% circa della fosfatasi alcalina sierica totale; dopo 6 -12 mesi si è raggiunto il plateau.

Dagli studi per la prevenzione dell'osteoporosi è risultato che l'alendronato 5 mg determina una riduzione dell'osteocalcina e della fosfatasi alcalina sierica totale di circa il 40 ed il 15 % rispettivamente.

Trattamento

Effetto sulla densità minerale ossea.

Nelle donne postmenopausali con osteoporosi che hanno ricevuto 10 mg di alendronato al giorno, l'aumento medio della densità minerale ossea dopo tre anni di terapia è risultato pari all'8,8%, 5,9% e 7,8% a livello della colonna vertebrale, del collo femorale e del trocantere rispettivamente, rispetto al placebo. Questo aumento è significativo rispetto al basale e rispetto al placebo per quanto concerne ogni sito di misurazione.

Anche la densità minerale ossea totale è aumentata significativamente, ad indicare che l'incremento della massa ossea della colonna vertebrale e dell'anca non pregiudica altre parti dello scheletro. L'aumento della densità minerale ossea è già presente dopo tre mesi e si mantiene per l'intera durata di un trattamento di tre anni.

Nell'ambito dell'estensione dello studio, della durata di due anni, la densità minerale ossea a livello della colonna lombare e del trocantere è andata aumentando (incremento addizionale assoluto tra 3 e 5 anni: colonna lombare 0,94%; trocantere 0,88%). La densità minerale ossea a livello del collo femorale, dell'avambraccio e del corpo nel suo insieme si sono mantenute. Quindi, l'alendronato inverte il processo progressivo dell'osteoporosi.

L'alendronato è altrettanto efficace negli anziani (≥ 65 anni) quanto nei pazienti giovani (< 65 anni).

È stato osservato che, una volta interrotta la terapia a base di alendronato, il metabolismo osseo ritorna gradualmente ai livelli precedenti e la densità minerale ossea non aumenta più; allo stesso tempo, non si è riscontrato un incremento della perdita di massa ossea. Da questi dati, si deduce che la somministrazione cronica giornaliera di alendronato è necessaria per indurre un aumento progressivo (come osservato negli studi clinici della durata di tre anni) della massa ossea.

Effetto sull'incidenza di fratture.

L'analisi dei dati raggruppati relativi ai diversi dosaggi nei suddetti studi triennali condotti nelle donne postmenopausali con osteoporosi mostra una riduzione statisticamente e clinicamente significativa del 48%, in termini di numero di pazienti trattati con alendronato che hanno riportato una o più fratture alla colonna vertebrale (3,2%) rispetto ai soggetti trattati con placebo (6,2%). Tra i pazienti che hanno riportato una frattura della colonna, in quelli trattati con alendronato si è riscontrata una diminuzione della perdita di lunghezza ossea (5,9 mm rispetto a 23,3 mm), poiché il numero e la gravità delle fratture era inferiore. Oltre a ciò, l'analisi dei dati raggruppati per dosaggi di $\geq 2,5$ mg relativi a cinque studi di due o tre anni ha evidenziato una riduzione del 29% dell'incidenza di fratture non relative alla colonna vertebrale (alendronato 9,0% rispetto a placebo 12,6%)

Il Fracture Intervention Trial (FIT) consisteva di due studi con controllo placebo: uno studio della durata di tre anni a cui hanno preso parte 2.027 pazienti con almeno una frattura vertebrale al basale (compressione) ed uno studio della durata di 4 anni a cui hanno preso parte 4.432 pazienti con massa ossea bassa ma senza una frattura vertebrale al basale, il 37% dei quali riportava osteoporosi come definito da una densità minerale ossea al basale a livello del collo femorale pari ad almeno una deviazione standard di 2,5 sotto la media delle donne adulte giovani. Nello studio di tre anni, è stata osservata una significativa riduzione dell'incidenza di almeno una nuova frattura della colonna vertebrale (alendronato 7,9% rispetto al 15,0% del placebo, ovvero una riduzione del 47%). Inoltre, nello studio di quattro anni, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di fratture dell'anca (1,1% rispetto al 2,2%, una riduzione del 51%), nell'ambito di un'analisi del sottogruppo di donne osteoporotiche (punteggio T: collo femorale $\leq -2,5$ all'inizio) è stata osservata una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di fratture dell'anca (alendronato 1,0% rispetto al placebo 2,2%; una riduzione del 56%) e nell'incidenza di almeno una frattura della colonna vertebrale (2,9% rispetto a 5,8%, una riduzione del 50%).

Istologia ossea:

Dallo studio istologico dell'osso nelle pazienti postmenopausali con osteoporosi emerge chiaramente che l'osso formatosi durante la terapia a base di alendronato è di qualità normale.

Prevenzione

In uno studio di due anni ed in uno studio di tre anni condotti in donne da almeno 6 mesi in menopausa e di 60 anni di età, è stato dimostrato che il farmaco previene la perdita ossea. Come previsto, il calo della densità minerale ossea nella colonna vertebrale, nell'anca (collo femorale e trocantere) e nel corpo intero era dell'1% all'anno. L'alendronato 5 mg al giorno ha prevenuto efficacemente la perdita ossea ed ha indotto un significativo aumento della massa ossea in tutti questi siti. L'aumento medio della densità minerale ossea rispetto al basale nella colonna lombare, il collo femorale, il trocantere ed il corpo intero, al termine dei due anni di studio è risultato pari a 3,46%, 1,27%, 2,98% e 0,67% rispettivamente e, alla fine dello studio di tre anni del 2,89%, dell'1,10%, del 2,71% e dello 0,32% rispettivamente. Inoltre, l'alendronato 5 mg riduce la perdita ossea di circa la metà nell'avambraccio rispetto al placebo. L'alendronato 5 mg si è dimostrato efficace in questa popolazione indipendentemente dall'età, dal tempo intercorso dalla menopausa, dalla razza e dalla velocità del metabolismo osseo all'inizio del trattamento. Tutte le 28 pazienti che hanno assunto dosi di alendronato fino a 10 mg al giorno e che sono state sottoposte a biopsia, hanno mostrato una normale istologia ossea.

Trattamento dell'osteoporosi negli uomini

Anche se l'osteoporosi negli uomini è meno frequente che nelle donne postmenopausali, una buona parte delle fratture dovute all'osteoporosi si verifica negli uomini. L'incidenza di malformazioni della colonna sembra essere uguale tra uomini e donne. Il trattamento per due anni negli uomini che soffrono di osteoporosi con 10 mg di alendronato al giorno ha determinato una riduzione dell'escrezione nell'urina di N-telopeptide cross-legato del collagene di tipo I di circa il 60% e della fosfatasi alcalina ossea di circa il 40%.

L'efficacia dell'alendronato 10 mg una volta al giorno negli uomini (di età compresa tra 31 e 87 anni; età media, 63) con osteoporosi è stata dimostrata nell'ambito di uno studio della durata di due anni. Dopo due anni, gli incrementi medi rispetto al placebo in termini di densità minerale ossea negli uomini che ricevevano alendronato 10 mg/giorno erano: colonna lombare, 5,3%; collo femorale, 2,6%; trocantere, 3,1%; e tutto il corpo, 1,6% (totale $p \leq 0,001$). L'alendronato si è dimostrato efficace indipendentemente dall'età, la razza, la funzione gonadale, la percentuale di ricambio osseo al basale o la densità minerale ossea al basale. In linea con studi più ampi condotti tra le donne menopausali, è stato riscontrato che l'alendronato 10 mg/giorno riduce l'incidenza di nuove fratture vertebrali (valutate in base a radiografia quantitativa) rispetto al placebo (0,8% rispetto a 7,1% $p=0,017$) e conseguentemente, determina una riduzione della perdita di altezza (-0,6 rispetto a -2,4 mm, $p=0,022$). Non è stato riscontrato alcun effetto sulle fratture non vertebrali.

Osteoporosi indotta da glucocorticoidi

Spesso il trattamento a lungo termine con i glucocorticoidi coincide con lo sviluppo di osteoporosi e conseguentemente, con il verificarsi di fratture (di norma alla colonna vertebrale, l'anca e le costole). Questo vale sia per gli uomini che per le donne di tutte le età. I pazienti a rischio elevato possono essere definiti come pazienti che ricevono 7,5 mg di prednisone (o equivalente) per almeno tre mesi. L'osteoporosi si sviluppa in seguito all'inibizione della formazione ossea ed al maggior riassorbimento osseo che induce una perdita ossea netta. L'alendronato riduce il riassorbimento osseo senza inibire la formazione ossea.

In uno studio clinico della durata di un anno condotto nei pazienti che assumono alendronato 5 e 10 mg al giorno, è stata riscontrata una riduzione dell'N-telopeptide cross-legato del collagene di tipo I (un indicatore del riassorbimento osseo) di circa il 60% e una riduzione della fosfatasi alcalina ossea e della fosfatasi alcalina totale nel siero (marcatori della formazione di osso) di circa il 25 - 30% e di circa 12 - 15% rispettivamente. Conseguentemente all'inibizione del riassorbimento osseo, l'alendronato 5 e 10 mg al giorno è stato associato ad una riduzione sintomatica dei livelli sierici di calcio (circa l'1%) e di fosfato (dal 2 al 7% circa).

L'efficacia dell'alendronato 5 e 10 mg al giorno negli uomini e nelle donne che fanno uso di glucocorticoidi (almeno 7,5 mg al giorno di prednisone o dose equivalente) è stata dimostrata nell'ambito di due studi simili della durata di un anno. I pazienti assumevano calcio e vitamina D. Dai risultati raggruppati degli studi, è risultato che, dopo un anno, l'aumento medio della densità minerale ossea nei pazienti che ricevevano 5 mg di alendronato al giorno rispetto al gruppo placebo era il seguente: colonna lombare 2,41%, collo femorale 2,19% e trocantere 1,65%. Questi aumenti sono risultati significativi in ogni sito. La densità minerale ossea globale con alendronato 5 mg è risultata essere uguale, il che dimostra come l'incremento della massa ossea a livello della colonna vertebrale e dell'anca non penalizza altre parti dello scheletro.

L'aumento della densità minerale ossea con l'alendronato 10 mg al giorno è risultato simile in tutti i pazienti che assumevano alendronato 5 mg, fatta eccezione per le donne postmenopausali non trattate con estrogeni. In queste donne l'aumento (rispetto al placebo) con l'alendronato 10 mg era superiore a quello riscontrato con l'alendronato 5 mg al giorno nella colonna vertebrale (4,11 rispetto all'1,56%) e nel trocantere (2,84% rispetto a 1,67%), ma non in altri siti. L'alendronato si è dimostrato efficace indipendentemente dalle dosi o dalla durata della terapia con i glucocorticoidi. Inoltre, l'efficacia dell'alendronato prescinde dall'età (<65 rispetto ≥ 65 anni), dalla razza (bianca rispetto ad altre razze), dal sesso, dalla densità minerale ossea al basale, dal metabolismo osseo all'inizio e dall'assunzione concomitante di molti altri farmaci di largo impiego.

La biopsia dopo un anno dei 49 pazienti trattati con alendronato a dosi fino a 10 mg al giorno ha mostrato normale istologia ossea.

L'assunzione concomitante di terapia ormonale sostitutiva (estrogeno ± progestinico) e alendronato è stato valutato nell'ambito di due studi clinici della durata di uno o due anni nelle donne postmenopausali affette da osteoporosi. L'assunzione combinata di alendronato e terapia ormonale sostitutiva ha dato luogo a maggiori incrementi della massa ossea, unitamente a diminuzioni più marcate del ricambio osseo, rispetto a quanto osservato con uno solo dei due trattamenti. In questi studi, il profilo di sicurezza e tollerabilità è risultato in linea con quelli delle singole terapie.

Risultati dei test di laboratorio

Nell'ambito degli studi clinici, sono state osservate diminuzioni, asintomatiche, lievi e transitorie, dei livelli sierici di calcio e di fosfato in circa il 18 ed il 10% dei pazienti che assumevano alendronato 10 mg al giorno rispetto al 12 e 3% dei soggetti che assumevano placebo. Tuttavia, l'incidenza del calo dei livelli sierici di calcio al di sotto di 8.0 mg/dl (2.0 mmol/l) e di fosfato pari o al di sotto di 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 di età inferiore a 18 anni con osteogenesi imperfetta. I risultati sono insufficienti per supportare l'utilizzo dell'alendronato sodico nei pazienti pediatrici con osteogenesi imperfetta.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità orale dell'alendronato nelle donne è risultata pari allo 0,7% per le dosi comprese tra 5 e 40 mg quando somministrato dopo una notte di digiuno e due ore prima di una normale colazione. La biodisponibilità orale negli uomini (0,6%) è risultata simile a quella riscontrata nelle donne.

La biodisponibilità è diminuita di circa il 40% raggiungendo lo 0,46% e lo 0,39% rispettivamente, quando l'alendronato è stato somministrato un'ora o mezz'ora prima di una normale colazione.

Negli studi sull'osteoporosi, l'alendronato si è dimostrato efficace quando somministrato almeno 30 minuti prima di assumere cibo o bevande al mattino.

La biodisponibilità era minima quando l'alendronato era somministrato insieme ad una normale colazione o fino a due ore dopo la stessa.

Somministrando l'alendronato in concomitanza con caffè o succo d'arancia, si è riscontrata una riduzione della biodisponibilità di circa il 60%.

Nei soggetti sani, il prednisone orale (20 mg tre volte al giorno per cinque giorni) non ha determinato un cambiamento clinicamente significativo in termini di biodisponibilità orale dell'alendronato (aumento medio compreso tra il 20 ed il 44%).

Distribuzione

Gli studi nei ratti dimostrano che l'alendronato si distribuisce transitoriamente nei tessuti molli in seguito alla somministrazione di 1 mg/kg ev, ma poi viene rapidamente ridistribuito all'osso o escreto nell'urina. Il volume di distribuzione medio allo stato stazionario, osso escluso, è di almeno 28 litri negli esseri umani. Le concentrazioni plasmatiche del farmaco in seguito alla somministrazione di dosi terapeutiche sono troppo basse per un rilevamento analitico (<5 ng/ml). Il legame con le proteine nel plasma umano è di circa il 78%.

Biotrasformazione

Non vi sono prove della metabolizzazione dell'alendronato negli animali o negli esseri umani.

Eliminazione

In seguito alla somministrazione di una singola dose ev di [¹⁴C] alendronato, è stato escreto nell'urina circa il 50% della radioattività entro 72 ore e poca o nessuna radioattività è stata recuperata nelle feci, .

Si ritiene che la restante dose sia assorbita dal tessuto osseo. In seguito ad una singola dose ev da 10 mg, la clearance renale dell'alendronato era di 71 ml/min.

Le concentrazioni plasmatiche diminuiscono di oltre il 95% entro sei ore in seguito a somministrazione ev. L'emivita terminale negli esseri umani è stimata in oltre dieci anni, il che riflette il rilascio di alendronato da parte dello scheletro. Nei ratti, l'alendronato non è escreto tramite i sistemi di trasporto acidi o basici del rene e pertanto, negli esseri umani, non dovrebbe interferire con l'escrezione di altri farmaci da parte di tali sistemi.

Compromissione renale

Anche se non sono disponibili dati clinici, è probabile che, come negli animali, l'eliminazione dell'alendronato attraverso i reni sia ridotta nei pazienti con disfunzione renale. Pertanto, è ragionevole prevedere che l'alendronato si accumuli in misura maggiore nelle ossa dei pazienti con disfunzione renale (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici sulla sicurezza

I dati preclinici degli studi convenzionali relativi a sicurezza farmacologica, tossicità delle dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogenico non hanno evidenziato specifici rischi per le persone. Dalle ricerche condotte nei ratti è emerso che la somministrazione di alendronato nelle femmine gravide è accompagnata da distocia associata a ipocalcemia durante il parto. Gli studi nei ratti con alti dosaggi hanno evidenziato un'incidenza più elevata di ossificazione fetale insufficiente. La rilevanza per gli esseri umani non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina (E460)
Povidone (E1201)
Croscarmellosa sodica (E468)
Magnesio stearato (E470b)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Materiale utilizzato per la confezione:

Contenitore per compresse in polipropilene bianco con coperchio in polipropilene e un riempitivo opzionale in polietilene e blister verde o trasparente in PVC/Al.

Formato delle confezioni:

Blister: 10, 14, 28, 30 e 98 compresse

Contenitori: 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 e 250 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Qualsiasi rifiuto o prodotto non utilizzato deve essere smaltito conformemente alla legislazione locale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE AL COMMERCIO
I.B.N. SAVIO Srl - Via del Mare n. 36 POMEZIA (RM)

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE AL COMMERCIO

038031011	10 mg compresse 10 compresse in blister PVC/AL
038031023	10 mg compresse 14 compresse in blister PVC/AL
038031035	10 mg compresse 28 compresse in blister PVC/AL
038031047	10 mg compresse 30 compresse in blister PVC/AL
038031050	10 mg compresse 98 compresse in blister PVC/AL
038031062	10 mg compresse 28 compresse in contenitore PP
038031074	10 mg compresse 30 compresse in contenitore PP
038031086	10 mg compresse 50 compresse in contenitore PP
038031098	10 mg compresse 56 compresse in contenitore PP
038031100	10 mg compresse 98 compresse in contenitore PP
038031112	10 mg compresse 100 compresse in contenitore PP
038031124	10 mg compresse 112 compresse in contenitore PP
038031136	10 mg compresse 250 compresse in contenitore PP

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
28/02/2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL PRODOTTO MEDICINALE

DRALENOS 70 mg, compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetto noto: ogni compressa contiene 158,88 mg di Lattosio monoidrato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa bianca, biconvessa, con un diametro di 9.5 mm e con impresso "AD70" da un lato e "G" dall'altro.

4. DATI CLINICI

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modalità di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è una compressa da 70 mg una volta a 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.

Popolazioni speciali

Anziani: Negli studi clinici non è stata riscontrata alcuna differenza correlata all'età per quanto riguarda i profili di efficacia o sicurezza dell'alendronato. Dunque non è necessario aggiustare la dose nei pazienti anziani.

Pazienti con compromissione renale: nei pazienti con clearance della creatinina maggiore di 35 ml/min non è necessario aggiustare la dose. L'alendronato non è raccomandato nei pazienti con compromissione renale in cui la clearance della creatinina sia inferiore a 35 ml/min, poiché non vi è sufficiente esperienza.

Popolazione pediatrica: l'utilizzo dell'alendronato sodico non è raccomandato nei pazienti di età inferiore a 18 anni per via dei dati insufficienti su sicurezza ed efficacia nelle condizioni associate ad osteoporosi pediatrica (vedere anche paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Per uso orale

Per assicurare un adeguato assorbimento dell'alendronato:

Dralenos deve essere assunto almeno 30 minuti prima dell'assunzione del primo cibo, di bevande o di altri medicinali della giornata, solo con acqua del rubinetto. Altre bevande (inclusa l'acqua minerale), il cibo ed alcuni medicinali possono ridurre l'assorbimento dell'alendronato (vedere paragrafo 4.5).

Per facilitare il trasporto nello stomaco e ridurre il rischio di effetti indesiderati locali e di irritazione dell'esofago (vedere paragrafo 4.4):

- Dralenos deve essere assunto solo al mattino al risveglio, con un bicchiere pieno d'acqua del rubinetto (non meno di 200 ml)
- I pazienti devono ingoiare la compressa di Dralenos solo intera. I pazienti non devono rompere o masticare le compresse o lasciare disciogliersi le compresse in bocca a causa del rischio di ulcerazioni orofaringee
- I pazienti non devono restare sdraiati fino a quando non hanno consumato il primo pasto della giornata, il che deve avvenire almeno 30 minuti dopo l'assunzione della compressa
- I pazienti non devono stare sdraiati per almeno 30 minuti dopo l'assunzione di Dralenos
- Dralenos 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 è inadeguata (vedere paragrafo 4.4).

L'alendronato nel dosaggio di 70 mg una volta la settimana non è stato studiato nel trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi.

4.3 Controindicazioni

- Anomalie dell'esofago e altri fattori che ritardano lo svuotamento esofageo come stenosi o acalasia.
- Incapacità di rimanere in posizione eretta o seduta per almeno 30 minuti
- Ipersensibilità all'alendronato o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipoalcalcemia (vedere anche paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

Reazioni avverse del tratto gastrointestinale superiore

L'alendronato può causare irritazione locale della mucosa del tratto gastrointestinale superiore. Considerando la possibilità di peggioramento della malattia di base, l'alendronato va somministrato con cautela nei pazienti con problemi del tratto gastrointestinale superiore, come disfagia, malattia esofagea, gastrite, duodenite, ulcere o con recenti episodi (entro l'anno precedente) di malattia gastrointestinale importante come ulcera peptica o emorragia gastrointestinale attiva o intervento chirurgico della parte superiore del tratto gastro-intestinale, piloroplastica esclusa (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti con accertato esofago di Barrett, il medico prescrittore deve valutare i benefici e i potenziali rischi della terapia con Alendronato su base individuale.

Nei pazienti che assumono alendronato sono state riportate reazioni esofagee (talvolta gravi e che hanno richiesto l'ospedalizzazione) come esofagite, ulcere ed erosioni esofagee, in rari casi seguite da stenosi esofagea.

Pertanto i medici devono osservare i pazienti per individuare qualsiasi sintomo o segno che potrebbe indicare una possibile reazione esofagea e devono spiegare ai pazienti che, ove dovessero sviluppare sintomi di irritazione esofagea come disfagia, dolore alla deglutizione, o dolore retrosternale, pirosi nuova/peggiolata, è necessario interrompere la terapia con alendronato e rivolgersi ad un medico.

Il rischio di eventi avversi esofagei gravi sembra essere maggiore nei pazienti che non assumono l'alendronato correttamente e/o che continuano ad assumerlo dopo aver sviluppato sintomi indicativi di irritazione esofagea. È molto importante fornire ai pazienti istruzioni chiare e complete sul dosaggio ed accertarsi che comprendano tali istruzioni (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono sapere che, se non si attengono alle istruzioni, i rischi di problemi esofagei possono aumentare.

Mentre non è stato osservato alcun aumento del rischio nei trial clinici estesi, esistono alcune rare segnalazioni (successive alla commercializzazione) di ulcere gastriche e duodenali, alcune gravi e con complicazioni.

Osteonecrosi della mandibola/mascella

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

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

- potenza del bifosfonato (massima per l'acido zoledronico), via di somministrazione (vedere sopra) e dose cumulativa
- cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, inibitori dell'angiogenesi, fumo
- una storia di malattie dentali, scarsa igiene orale, patologia periodontale, procedimenti dentali invasivi e dentiere non perfettamente calzanti.

Prima di iniziare il trattamento con i bifosfonati orali in pazienti con condizioni dentali compromesse 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 mascella durante la terapia con i bifosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentale, non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione del trattamento con i bifosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola/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 incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, a sottoporsi a periodiche visite di controllo dentistiche e a riferire ogni sintomo riguardante il cavo orale come mobilità dentale, dolore o gonfiore.

Osteonecrosi del canale uditivo esterno

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

Dolore muscoloscheletrico

Nei pazienti che assumono bifosfonati è stato riportato dolore alle ossa, alle articolazioni e ai muscoli. Nell'esperienza dopo la commercializzazione del farmaco, questi sintomi sono stati raramente gravi e/o disabilitanti (vedere paragrafo 4.8).

Il tempo di insorgenza dei sintomi variava da un giorno a molti mesi dall'inizio della terapia. Nella maggior parte dei pazienti i sintomi si sono attenuati con l'interruzione della terapia. Un sottogruppo di pazienti ha riportato una recidiva dei sintomi quando ha ripreso lo stesso farmaco o un altro bifosfonato.

Fratture atipiche del femore

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 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 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 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 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.

Reazioni cutanee

Nell'esperienza post-commercializzazione sono stati segnalati rari casi di gravi reazioni avverse cutanee comprese Sindrome di Steven-Johnson e necrolisi epidermica tossica.

Dimenticanza della dose

I pazienti devono essere istruiti che nel caso in cui si dimenticassero di assumere una dose di Dralenos, essi devono assumere una compressa il mattino successivo non appena se ne ricordano. Non devono prendere due compresse lo stesso giorno, ma continuare con una compressa alla settimana da assumere come programmato inizialmente.

Compromissione renale

L'alendronato non è raccomandato nei pazienti con compromissione renale la cui clearance della creatinina è inferiore a 35 ml/min, (vedere paragrafo 4.2).

Metabolismo minerale e osseo

Vanno prese in considerazione le cause di osteoporosi diverse dalla carenza di estrogeni e dall'invecchiamento.

L'ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare la terapia a base di alendronato (vedere paragrafo 4.3).

Eventuali altri disturbi che incidono sul metabolismo dei minerali (come la carenza di vitamina D e l'ipoparatiroidismo) devono essere trattati efficacemente. Nei pazienti con queste condizioni, durante la terapia con Dralenos i livelli sierici di calcio, come anche i sintomi di ipocalcemia devono essere tenuti sotto controllo.

Gli effetti positivi dell'alendronato in termini di aumento del minerale osseo, possono comportare cali dei livelli sierici di calcio e fosfato, soprattutto nei pazienti che assumono glucocorticoidi nei quali l'assorbimento di calcio può risultare diminuito. Questi cali sono di solito di lieve entità ed asintomatici. Tuttavia, sono stati riportati rari casi di ipocalcemia sintomatica occasionalmente gravi e spesso in pazienti con condizioni predisponenti (per es. ipoparatiroidismo, carenza di vitamina D e malassorbimento del calcio).

È particolarmente importante assicurarsi che i pazienti in terapia di glucocorticoidi ricevano un apporto sufficiente di calcio e vitamina D.

Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazione con altri prodotti medicinali ed altre forme di interazione

Se assunti contemporaneamente al farmaco, è probabile che i cibi e le bevande (acqua minerale inclusa), gli integratori di calcio, gli antiacidi, ed alcuni medicinali per via orale interferiscono con l'assorbimento dell'alendronato. Pertanto, i pazienti devono aspettare almeno 30 minuti dall'assunzione di Dralenos prima di assumere altri medicinali orali (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Non dovrebbero sussistere altre interazioni farmacologiche clinicamente significative. Negli studi clinici ad un numero di pazienti oltre all'alendronato sono stati somministrati estrogeni (per via intravaginale, transdermica o orale) e non sono stati riportati eventi avversi associati alla loro assunzione concomitante.

Poiché l'uso dei FANS è associato ad irritazione gastrointestinale, deve essere utilizzata cautela durante l'uso concomitante con l'alendronato.

Anche se non sono stati condotti studi specifici sulle interazioni, nell'ambito degli studi clinici l'alendronato è stato utilizzato in concomitanza con un'ampia gamma di medicinali di largo impiego e non sono state riscontrate interazioni cliniche avverse.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'alendronato non deve essere assunto in gravidanza. Dati sull'utilizzo dell'alendronato nelle donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva. L'alendronato somministrato a ratti durante la gravidanza ha causato distocia associata a ipocalcemia (vedere paragrafo 5.3).

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

Allattamento

Non è noto se l'alendronato/metaboliti siano escreti nel latte umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'alendronato non deve essere assunto dalle donne che allattano al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari

L'alendronato ha un effetto nullo o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia sono state segnalate alcune reazioni avverse con Dralenos che possono incidere sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari di alcuni pazienti. La risposta individuale a Dralenos può variare. (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nell'ambito di uno studio della durata di un anno a cui hanno preso parte donne postmenopausali affette da osteoporosi, il profilo di sicurezza generale dell'alendronato sodico 70 mg/una volta a settimana (n=519) è stato simile a quello dell'alendronato 10 mg/giorno (n=370).

Nell'ambito di due studi della durata di tre anni, di struttura quasi identica, a cui hanno preso parte donne postmenopausali (alendronato 10 mg: n = 196, placebo: n = 397), il profilo di sicurezza dell'alendronato 10 mg/giorno è simile a quello riscontrato nel gruppo placebo.

Gli eventi avversi, definiti dai ricercatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente associati al farmaco, sono riportati nella seguente tabella, se si sono manifestati in percentuale $\geq 1\%$ in uno dei gruppi terapeutici nello studio di un anno, o in percentuale $\geq 1\%$ dei pazienti trattati con alendronato 10 mg/giorno e con un'incidenza più elevata rispetto a quella riscontrata nel gruppo placebo negli studi di tre anni.

	Studio di un anno		Studio di tre anni	
	alendronato sodico una volta a settimana 70 mg (n=519) %	alendronato 10 mg/giorno (n=370) %	alendronato 10 mg/giorno (n=196) %	Placebo (n=397) %
<i>Gastrointestinali</i>				
Dolore addominale	3,7	3,0	6,6	4,8
Dispepsia	2,7	2,2	3,6	3,5
Reflusso 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>Muscoloscheletrici</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>Neurologici</i>				
Cefalea	0,4	0,3	2,6	1,5

Tabella delle reazioni avverse

Nel corso degli studi clinici e/o sulla base dell'esperienza post-commercializzazione sono stati riportati i seguenti aventi avversi:

Le frequenze sono definite come: [molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$), molto rari ($< 1/10000$)]

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario:	Rari	reazioni di ipersensibilità inclusi orticaria e angioedema
Disturbi del metabolismo e della nutrizione:	Rari	ipocalcemia sintomatica, spesso associate a condizioni

		predisponenti §
Patologia 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:	Comune	vertigini †
Patologie gastrointestinali:	Comuni	dolore addominale, dispepsia, costipazione, diarrea, flatulenza, ulcere esofagee*, disfagia*, distensione addominale, rigurgito acido
	Non comuni	nausea, vomito, gastrite, esofagite*, erosione esofagea*, melena†
	Rari	esofagea restringimento esofageo*, ulcerazione orofaringea*, perforazione, ulcera e sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore §
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:	Comuni	alopecia†, prurito†
	Non comuni	eruzione cutanea, eritema
	Rari	eruzione cutanea con fotosensibilità, gravi reazioni cutanee inclusa la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica ‡
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo:	Molto comuni	dolore muscolo scheletrico (ossa, muscoli o articolazioni) a volte severo†§
	Comuni	Edema articolare†
	Rari	osteonecrosi della mandibola/mascella ‡§, fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bifosfonati)
	Molto rari	osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati).
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:	Comuni	astenia†, edema periferico†
	Non comuni	sintomi transitori come in una risposta di fase acuta (mialgia, malessere e raramente, febbre), di norma associate all'inizio del trattamento†
§ vedere paragrafo 4.4		

[†] la frequenza negli studi clinici è stata simile fra il gruppo che assumeva il farmaco ed il placebo

* vedere sezioni 4.2 e 4.4

[‡] questa reazione avversa è stata identificata attraverso la sorveglianza post-marketing. La frequenza rara è stata stimata sulla base degli studi clinici rilevanti.

· identificato tramite l'esperienza successiva alla commercializzazione

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio del farmaco orale può causare ipocalcemia, ipofosfatemia ed eventi avversi a carico del tratto gastro-intestinale superiore, come mal di stomaco, pirosi, esofagite, gastrite o ulcera.

Trattamento

Non sono disponibili specifiche informazioni sul trattamento del sovradosaggio con l'alendronato. È bene somministrare latte o antiacidi per legare l'alendronato. Considerando il rischio di irritazione esofagea, non deve essere indotto il vomito ed il paziente deve rimanere in posizione eretta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Farmaci che agiscono sulla struttura e mineralizzazione, bifosfonati
Codice ATC: M05BA04

Meccanismo di azione

L'ingrediente attivo di Dralenos 70 mg, ovvero il sodio alendronato triidrato, è un bifosfonato che inibisce il riassorbimento osseo osteoclastico senza incidere direttamente sulla formazione ossea. Gli studi preclinici hanno evidenziato che l'alendronato si localizza principalmente nei siti di riassorbimento attivo. L'attività degli osteoclasti è inibita, ma ciò non ne pregiudica il reclutamento o l'adesione. L'osso che si forma durante la terapia a base di alendronato è di qualità normale.

Efficacia clinica e sicurezza

Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale

L'osteoporosi è definita come una deviazione standard della densità minerale ossea a livello della colonna vertebrale o dell'anca, di 2,5 punti al di sotto del valore medio registrato tra la popolazione giovane e sana o come una precedente frattura causata da fragilità ossea, indipendentemente dalla densità minerale ossea.

L'equivalenza terapeutica dell'alendronato sodico 70 mg (n=519) e dell'alendronato 10 mg al giorno (n=370) è stata dimostrata nell'ambito di uno studio multicentrico della durata di un anno condotto tra donne postmenopausali affette da osteoporosi. Ad un anno, gli incrementi medi dal basale, in termini di densità minerale ossea alla colonna lombare, erano pari al 5,1% (95% IC: 4,8, 5,4%) nel gruppo 70 mg una volta a settimana ed al 5,4% (95% IC: 5,0, 5,8%) nel gruppo 10 mg al giorno. Gli incrementi medi della densità minerale ossea erano del 2,3% e del 2,9% al collo femorale e del 2,9% e 3,1% all'anca totale nel gruppo 70 mg una volta a settimana e 10 mg al giorno, rispettivamente. I due gruppi

di trattamento si sono rivelati simili anche relativamente agli incrementi della densità minerale ossea in altri siti dello scheletro.

Gli effetti dell'alendronato sulla massa ossea e sull'incidenza di fratture nelle donne postmenopausali sono stati valutati nell'ambito di due studi iniziali di struttura identica (n=994) volti a valutare l'efficacia, ed anche nel Fracture Intervention Trial (FIT: n=6.459).

Nei due studi sull'efficacia, gli aumenti medi della densità minerale ossea dopo tre anni di terapia di alendronato 10 mg/giorno rispetto al placebo, erano pari all'8,8 %, al 5,9% e al 7,8% a livello della colonna vertebrale, del collo femorale e del trocantere, rispettivamente. Anche la densità minerale ossea complessiva è aumentata significativamente. Si è riscontrata una riduzione del 48% (alendronato 3,2% rispetto al placebo 6,2%) nella percentuale di pazienti trattati con alendronato che hanno riportato una o più fratture vertebrali rispetto ai soggetti trattati con placebo. Nell'estensione biennale di questi studi, si è riscontrato che la densità minerale ossea a livello della colonna vertebrale e del trocantere è andata aumentando, mentre la densità minerale ossea a livello del collo femorale e del corpo nel suo insieme si sono mantenute.

La sperimentazione FIT consisteva di due studi con controllo placebo basati sulla somministrazione giornaliera di alendronato (5 mg al giorno per due anni e 10 mg al giorno per uno o per due anni addizionali):

- FIT 1: Uno studio della durata di tre anni a cui hanno preso parte 2.027 pazienti con almeno una frattura vertebrale al basale (compressione). In questo studio è stato riscontrato che l'alendronato giornaliero riduce del 47% l'incidenza di ≥ 1 nuova frattura (alendronato 7,9% rispetto al placebo 15,0%). Inoltre, è stata registrata una riduzione statisticamente significativa nell'incidenza di fratture dell'anca (1,1% rispetto a 2,2%, ovvero una riduzione del 51%).
- FIT 2: Uno studio della durata di 4 anni a cui hanno preso parte 4.432 pazienti con massa ossea bassa ma senza una frattura vertebrale al basale. In questo studio, è stata osservata una differenza significativa, analizzando il sottogruppo di donne con osteoporosi (il 37% della popolazione totale che risponde alla definizione di osteoporosi sopra menzionata) in termini di incidenza di fratture dell'anca (alendronato 1,0% rispetto al placebo 2,2%, una riduzione del 56%) e nell'incidenza di una frattura vertebrale (2,9% rispetto a 5,8%, una riduzione del 50%).

Risultati dei test di laboratorio

Nell'ambito degli studi clinici, sono state osservate diminuzioni, asintomatiche, lievi e transitorie, dei livelli sierici di calcio e di fosfato in circa il 18 ed il 10% dei pazienti che assumevano alendronato 10 mg al giorno rispetto al 12 e 3% dei soggetti che assumevano placebo. Tuttavia, l'incidenza del calo dei livelli sierici di calcio al di sotto di 8.0 mg/dl (2.0 mmol/l) e di fosfato pari o al di sotto di 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 di età inferiore a 18 anni con osteogenesi imperfetta. I risultati sono insufficienti a supportare l'utilizzo dell'alendronato sodico nei pazienti pediatrici con osteogenesi imperfetta.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Rispetto a una dose endovenosa di riferimento, la biodisponibilità orale media dell'alendronato nelle donne è risultata pari allo 0,64% per le dosi comprese tra 5 e 70 mg quando somministrato dopo una notte di digiuno e due ore prima di una normale colazione. La biodisponibilità è diminuita raggiungendo lo 0,46% e lo 0,39% circa, quando l'alendronato è stato somministrato un'ora o mezzora

prima di una normale colazione. Negli studi sull'osteoporosi, l'alendronato si è dimostrato efficace quando somministrato almeno 30 minuti prima di assumere cibo o bevande al mattino.

La biodisponibilità era minima quando l'alendronato era somministrato insieme ad una normale colazione o fino a due ore dopo la stessa. Somministrando l'alendronato in concomitanza con caffè o succo d'arancia, si è riscontrata una riduzione della biodisponibilità di circa il 60%.

Nei soggetti sani, il prednisone orale (20 mg tre volte al giorno per cinque giorni) non ha determinato un cambiamento clinicamente significativo in termini di biodisponibilità orale dell'alendronato (aumento medio compreso tra il 20 ed il 44%).

Distribuzione

Gli studi nei ratti dimostrano che l'alendronato si distribuisce transitoriamente nei tessuti molli in seguito alla somministrazione di 1 mg/kg per via endovenosa, ma poi viene rapidamente ridistribuito all'osso o escreto nell'urina. Il volume di distribuzione medio allo stato stazionario, osso escluso, è di almeno 28 litri negli esseri umani. Le concentrazioni plasmatiche del farmaco in seguito alla somministrazione di dosi terapeutiche sono troppo basse per un rilevamento analitico (<5 ng/ml). Il legame con le proteine nel plasma umano è di circa il 78%.

Biotrasformazione

Non vi sono prove della metabolizzazione dell'alendronato negli animali o negli esseri umani.

Eliminazione

In seguito alla somministrazione per via endovenosa di una singola dose di [¹⁴C] alendronato, è stato escreto nell'urina circa il 50% della radioattività entro 72 ore e non è stata recuperata alcuna radioattività nelle feci, se non in misura minima. Si ritiene che la restante dose sia assorbita dal tessuto osseo. In seguito ad una singola dose endovenosa da 10 mg, la clearance renale dell'alendronato era di 71 ml/min, mentre la clearance sistemica non ha superato i 200 ml/min. Le concentrazioni plasmatiche diminuiscono di oltre il 95% entro sei ore in seguito a somministrazione per via endovenosa.

L'emivita terminale negli esseri umani è stimata in oltre dieci anni, il che riflette il rilascio di alendronato da parte dello scheletro.

Nei ratti, l'alendronato non è escreto tramite i sistemi di trasporto acidi o basici del rene e pertanto, negli esseri umani, non dovrebbe interferire con l'escrezione di altri farmaci da parte di tali sistemi.

Compromissione renale

Gli studi preclinici evidenziano che il farmaco che non si deposita nell'osso viene rapidamente escreto nell'urina. Non è stata riscontrata alcuna evidenza della saturazione dell'assorbimento osseo in seguito a dosaggi cronici con dosi endovenose cumulative fino a 35 mg/kg negli animali. Anche se non sono disponibili dati clinici, è probabile che, come negli animali, l'eliminazione dell'alendronato attraverso i reni sia ridotta nei pazienti con disfunzione renale. Pertanto, è ragionevole prevedere che l'alendronato si accumuli in misura maggiore nelle ossa dei pazienti con disfunzione renale (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici sulla sicurezza

I dati preclinici degli studi convenzionali relativi a sicurezza farmacologica, tossicità delle dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogenico non hanno evidenziato specifici rischi per le persone. Dalle ricerche condotte nei ratti è emerso che la somministrazione di alendronato nelle femmine gravide è accompagnata da distocia associata a ipocalcemia durante il parto. Gli studi nei ratti con alti dosaggi hanno evidenziato un'incidenza più elevata di ossificazione fetale insufficiente. La rilevanza per gli esseri umani non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina (E460)
Povidone (E1201)
Croscarmellosa sodica (E468)
Magnesio stearato (E470b)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister verde o trasparente in PVC/AI contenente 4, 8, o 12 compresse.

Contenitore in polipropilene bianco con coperchio in polipropilene e un riempitivo opzionale in polietilene contenente 4, 8, o 12 compresse.

Contenitore in polipropilene bianco con coperchio in polipropilene e un riempitivo opzionale in polietilene contenente 100 compresse (dispensing pack).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Qualsiasi rifiuto o prodotto non utilizzato deve essere smaltito conformemente alla legislazione locale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE AL COMMERCIO

I.B.N. SAVIO S.r.l. - Via del Mare n. 36 POMEZIA (RM)

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE AL COMMERCIO

038031148	70 mg compresse 4 compresse in blister PVC/AL
038031151	70 mg compresse 8 compresse in blister PVC/AL
038031163	70 mg compresse 12 compresse in blister PVC/AL
038031175	70 mg compresse 4 compresse in contenitore PP
038031187	70 mg compresse 8 compresse in contenitore PP
038031199	70 mg compresse 12 compresse in contenitore PP
038031201	70 mg compresse 100 compresse in contenitore PP

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

28/02/2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Mese anno