

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S), DOSAGEM(NS), VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S), DO(S) REQUERENTE(S) TITULAR(ES) DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Suécia	HEXAL A/S Kanalholmen 8-12, 2650 Hvidovre, Dinamarca		Alendronat HEXAL	10 mg	Comprimidos	Via oral	10 mg por comprimido
Bélgica		HEXAL A/S Kanalholmen 8-12, 2650 Hvidovre, Dinamarca	Alendronate Sandoz 10 mg tabletten	10 mg	Comprimidos	Via oral	10 mg por comprimido
Dinamarca		HEXAL A/S Kanalholmen 8-12, 2650 Hvidovre, Dinamarca	Alendonicht	10 mg	Comprimidos	Via oral	10 mg por comprimido
Grécia		HEXAL A/S Kanalholmen 8-12, 2650 Hvidovre, Dinamarca	Forosa	10 mg	Comprimidos	Via oral	10 mg por comprimido

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE ALENDRONATE HEXAL E NOMES ASSOCIADOS (consultar o Anexo I)

A substância activa dos comprimidos de Alendronate HEXAL 10 mg, o ácido alendrónico, na forma de alendronato sódico tri-hidratado, é um bifosfonato que inibe a reabsorção osteoclástica do osso sem ter qualquer efeito directo sobre a formação do osso.

A osteoporose é definida como uma densidade mineral óssea (DMO) da coluna ou da anca de 2,5 desvios padrão abaixo do valor médio de uma população jovem normal ou como uma fractura prévia por fragilidade, independentemente da densidade mineral óssea.

Foi solicitado ao requerente que justificasse com mais detalhe a indicação geral “tratamento da osteoporose em homens” para o Alendronate HEXAL.

O Requerente submeteu uma revisão extensa da literatura respeitante ao tratamento da osteoporose em homens.

Os estudos indicavam que uma dose diária de 10 mg de alendronato poderia aumentar a densidade mineral óssea tanto ao nível vertebral como não vertebral em homens com osteoporose primária. Dois estudos de Orwell e Ringe demonstraram que, comparado respectivamente com placebo ou com alfacalcidol, o tratamento com alendronato reduzia a incidência de fracturas vertebrais em homens com osteoporose. Um efeito sobre fracturas não vertebrais não foi, no entanto, demonstrado nesta população.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO(S) RESUMO(S) DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Considerando que:

- a literatura fornecida pelo requerente proporciona evidência de que uma dose diária de 10 mg pode aumentar a densidade mineral óssea tanto ao nível vertebral como não vertebral em homens com osteoporose primária,
- um efeito sobre fracturas não vertebrais não foi, no entanto, demonstrado nesta população.

O CHMP recomendou a seguinte indicação, que está de acordo com a directriz sobre a avaliação de medicamentos no tratamento da osteoporose primária CHMP/EWP/552/95 Rev.2)

“Tratamento da osteoporose em homens com risco aumentado de fracturas. Foi demonstrada uma redução na incidência de fracturas vertebrais, mas não uma redução de fracturas não vertebrais”.

Adicionalmente, outras alterações ao Resumo das Características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo que não estão relacionadas com o resultado do procedimento de consulta foram incluídas de acordo com a Directriz sobre Resumos de Características de Medicamentos, a directriz sobre excipientes e a última Revisão de Qualidade de modelos de documentos.

O CHMP recomendou que fosse concedida uma Autorização de Introdução no Mercado e a alteração do resumo das Características do Medicamento, rotulagem, folheto informativo do Estado-Membro de Referência para o Alendronate HEXAL e designações associadas (ver Anexo I), comprimidos de 10 mg.

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Alendronato HEXAL e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 10 mg de ácido alendrónico (sob a forma de alendronato sódico tri-hidratado).

Excipiente: 103,95 mg de lactose mono-hidratada por comprimido

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Comprimido em forma de cápsula, branco a esbranquiçado, com a gravação "AN 10" num lado e o logótipo da "Arrow" no outro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da osteoporose pós-menopáusica.

O alendronato diminui o risco de fracturas vertebrais e da anca.

Tratamento da osteoporose em homens com risco acrescido de fractura. Demonstrou-se uma diminuição da incidência de fracturas vertebrais, mas não de fracturas não vertebrais.

Profilaxia da osteoporose induzida por glicocorticóides.
(ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Apenas para via oral.

Osteoporose pós-menopáusica:

A posologia recomendada é de 10 mg uma vez por dia.

Osteoporose em homens:

A posologia recomendada é de 10 mg uma vez por dia.

Osteoporose induzida por glicocorticóides:

Em mulheres pós-menopáusicas que não estão a ser submetidas a tratamento com estrogénios, a dose recomendada é de um comprimido de 10 mg por dia. Para as outras populações, ver o Resumo das Características do Medicamento para as preparações que contêm 5 mg de alendronato.

Para se obter uma absorção satisfatória de alendronato

Alendronato HEXAL comprimidos deve ser tomado com o estômago vazio, de manhã assim que o doente se levantar, apenas com água pura, pelo menos 30 minutos antes de tomar a primeira refeição, bebida ou qualquer outra medicação do dia. Outras bebidas (incluindo água mineral), alimentos e alguns medicamentos podem diminuir a absorção de alendronato (ver secção 4.5).

Para facilitar a libertação no estômago e diminuir assim o risco de irritação e de efeitos secundários localmente e no esófago (ver secção 4.4)

- Alendronato HEXAL comprimidos só pode ser engolido ao levantar com um copo cheio de água (não menos de 200 ml).
- Alendronato HEXAL comprimidos deve ser engolido inteiro. Os comprimidos não devem ser mastigados, chupados ou dissolvidos na boca devido ao risco de ulceração orofaríngea.
- Os doentes só podem deitar-se depois da primeira refeição do dia, que deve ser pelo menos 30 minutos após a toma do comprimido.
- O doente não se deve deitar no período de 30 minutos após tomar Alendronato HEXAL comprimidos.
- Alendronato HEXAL comprimidos não deve ser tomado ao deitar nem antes do doente se levantar da cama.

Os doentes devem ser medicados com um suplemento de cálcio e de vitamina D se a dieta for inadequada (ver secção 4.4).

Utilização em doentes idosos:

Em ensaios clínicos, não se observaram diferenças relacionadas com a idade no que respeita aos perfis de eficácia ou segurança do alendronato. Portanto, não é necessário um ajuste posológico em doentes idosos.

Utilização na insuficiência renal

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com uma taxa de filtração glomerular (TFG) superior a 35 ml/min. O alendronato não é recomendado em doentes com insuficiência renal se a taxa de filtração glomerular for inferior a 35 ml/min, dado que não se possui experiência destes casos.

Utilização na insuficiência hepática

Não são necessários ajustes posológicos.

Utilização em crianças

Alendronato HEXAL não é recomendado em crianças devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.
- Anomalias esofágicas e outros factores que atrasem o esvaziamento esofágico tais como estenose ou acalásia.
- Incapacidade de se manter de pé ou de se sentar direito durante pelo menos 30 minutos.
- Hipocalcemia.

Ver também secção 4.4.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O alendronato pode causar irritação local na mucosa gastrointestinal superior. Como existe o risco de agravamento da doença subjacente, devem tomar-se precauções se o alendronato for administrado a doentes com perturbações activas do tracto gastrointestinal superior, como disfagia, doença esofágica, gastrite, duodenite ou úlceras, ou em casos de doença gastrointestinal grave recente (no último ano) como úlcera gástrica, hemorragia gastrointestinal activa ou cirurgia do tracto gastrointestinal superior, salvo piloroplastia (ver secção 4.3).

Em doentes submetidos a tratamento com alendronato foram comunicados efeitos secundários esofágicos (em alguns casos graves e exigindo hospitalização), como esofagite, úlceras esofágicas ou erosões esofágicas, que em casos raros foram seguidos por estenose do esófago. O médico deve portanto estar atento a quaisquer sinais ou sintomas de possível reacção esofágica. Os doentes devem ser informados de que têm de interromper o alendronato e consultar um médico se desenvolverem sintomas de irritação esofágica como disfagia, dor à deglutição, dor retrosternal ou pirose recente ou agravada.

Pensa-se que o risco de efeitos secundários esofágicos graves é maior em doentes que não tomam o alendronato correctamente e/ou continuam a tomar alendronato depois de desenvolverem sintomas indicativos de irritação esofágica. É muito importante que sejam dadas as instruções de administração completas ao doente e que este as compreenda (ver secção 4.2). Os doentes devem ser informados de que o risco de problemas esofágicos pode aumentar se não seguirem estas instruções.

Apesar de não se ter observado um risco acrescido em ensaios clínicos amplos, foram comunicados casos raros de úlceras gástricas e duodenais, alguns dos quais graves e com complicações, após a introdução no mercado. Não se pode excluir uma relação causal (ver a secção 4.8).

O alendronato não é recomendado em doentes com insuficiência renal se a taxa de filtração glomerular for inferior a 35 ml/min (ver secção 4.2).

Devem considerar-se outras causas de osteoporose além da deficiência de estrogénios, envelhecimento e utilização de glicocorticóides.

A hipocalcemia deve ser corrigida antes do tratamento com alendronato ser iniciado (ver secção 4.3). Outras doenças do metabolismo dos minerais (como deficiência de vitamina D e hipoparatiroidismo) também devem ser eficazmente tratadas antes de se iniciar o alendronato. Em doentes com estas patologias, deve monitorizar-se o cálcio sérico e os sintomas de hipocalcemia durante o tratamento com alendronato.

Devido aos efeitos positivos do alendronato no aumento da mineralização óssea, podem ocorrer diminuições do cálcio e do fósforo séricos. Estas são geralmente ligeiras e assintomáticas. Contudo, em casos raros, foi comunicada hipocalcemia sintomática que, ocasionalmente, foi grave e que ocorreu com frequência em doentes com patologias predisponentes (por exemplo, hipoparatiroidismo, deficiência de vitamina D e em casos de malabsorção do cálcio). Portanto, é especialmente importante assegurar que os doentes que estão a tomar glicocorticóides têm um consumo adequado de cálcio e de vitamina D.

Foi comunicada osteonecrose da maxila, geralmente associada a extracção dentária e/ou a infecção local (incluindo osteomielite), em doentes com cancro submetidos a regimes de tratamento incluindo bifosfonatos administrados principalmente por via intravenosa. Muitos destes doentes também estavam a receber quimioterapia e corticosteróides. A osteonecrose da maxila também foi comunicada em doentes com osteoporose medicados com bifosfonatos orais.

Deve considerar-se um exame dentário com a dentistria preventiva apropriada antes do tratamento com bifosfonatos em doentes com factores de risco concomitantes (por exemplo, cancro, quimioterapia, radioterapia, corticosteróides, má higiene oral).

Durante o tratamento, estes doentes devem evitar, se possível, intervenções dentárias invasivas. Em doentes que desenvolvem osteonecrose da maxila durante a terapêutica com bifosfonatos, a cirurgia dentária pode exacerbar a condição. Não existem dados disponíveis sugestivos de que a interrupção do tratamento com bifosfonatos diminui o risco de osteonecrose da maxila em doentes que necessitam de intervenções dentárias.

O discernimento clínico do médico assistente deve orientar o plano de tratamento de cada doente baseando-se na avaliação benefício/risco individual.

Foram comunicadas dores ósseas, articulares e/ou musculares em doentes medicados com bifosfonatos. Na experiência após introdução no mercado, estes sintomas foram raramente observados e/ou incapacitantes (ver secção 4.8). O período de tempo até ao início dos sintomas variou de um dia a vários meses após o início do tratamento. A maioria dos doentes teve um alívio dos sintomas após pararem o tratamento. Um subconjunto apresentou recorrência de sintomas após nova exposição ao mesmo medicamento ou a outro bifosfonato.

Alendronato HEXAL comprimidos contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Se tomados ao mesmo tempo, é provável que os alimentos e bebidas (incluindo água mineral), suplementos de cálcio, antiácidos e alguns medicamentos orais afectem a absorção do alendronato. Os doentes devem portanto aguardar pelo menos 30 minutos após a ingestão de alendronato, antes de tomarem quaisquer outros medicamentos por via oral (ver secção 4.2).

Não se prevêem quaisquer outras interações com a substância activa clinicamente significativas. Nos ensaios clínicos, várias doentes receberam estrogénios (por via intravaginal, transdérmica ou oral) concomitantemente com alendronato. Não se relacionaram efeitos indesejáveis com o tratamento de associação.

Não foram realizados estudos de interacção específicos, mas o alendronato foi utilizado em ensaios clínicos concomitantemente com vários medicamentos frequentemente prescritos sem qualquer evidência de interações clinicamente desfavoráveis.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados suficientes sobre a utilização de alendronato em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram efeitos na formação do osso fetal em doses elevadas. O alendronato administrado a ratas gestantes causou distocia relacionada com hipocalcemia (ver a secção 5.3). Tendo em consideração a indicação, o alendronato não deve ser utilizado durante a gravidez.

Não se sabe se o alendronato é excretado no leite materno no ser humano. Tendo em consideração a indicação, o alendronato não deve ser utilizado por mulheres que estão a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Alendronato HEXAL sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Nos dois estudos de três anos com uma concepção quase idêntica com mulheres pós-menopáusicas (alendronato 10 mg; n = 196; placebo: n = 397), os perfis globais de segurança relativos ao alendronato na dose de 10 mg por dia e ao placebo foram semelhantes.

As reacções adversas comunicadas pelos investigadores como possível, provável ou definitivamente relacionadas com a substância activa são apresentadas a seguir se ocorreram em ≥ 1 % dos doentes em quaisquer dos grupos de tratamento no estudo de um ano ou em ≥ 1 % dos doentes que foram tratados

com alendronato na dose de 10 mg por dia e com uma incidência mais elevada do que a incidência em doentes que foram tratados com placebo nos estudos de três anos.

	<i>Estudos de três anos</i>	
	<i>Alendronato 10 mg por dia (n=196)</i>	<i>Placebo (n=397)</i>
	<i>%</i>	<i>%</i>
<i>Gastrointestinais</i>		
Dor abdominal	6,6	4,8
Dispepsia	3,6	3,5
Regurgitação ácida	2,0	4,3
Náuseas	3,6	4,0
Distensão abdominal	1,0	0,8
Obstipação	3,1	1,8
Diarreia	3,1	1,8
Disfagia	1,0	0,0
Flatulência	2,6	0,5
Gastrite	0,5	1,3
Úlcera gástrica	0,0	0,0
Úlcera esofágica	1,5	0,0
<i>Musculoesqueléticos</i>		
Dor musculoesquelética (osso, músculos ou articulações)	4,1	2,5
Cãibras musculares	0,0	1,0
<i>Neurológicos</i>		
Cefaleias	2,6	1,5

Os efeitos indesejáveis seguintes também foram comunicados em ensaios clínicos e/ou após introdução no mercado:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$)

Muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Doenças do sistema nervoso:

Frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): Cefaleias

Afecções oculares:

Raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): Uveíte, esclerite, episclerite

Doenças gastrointestinais:

Frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): Dor abdominal, dispepsia, obstipação, diarreia, flatulência, úlceras esofágicas*, disfagia*, distensão abdominal, regurgitação ácida.

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): Náuseas, vômitos, gastrite, esofagite*, erosões esofágicas*, melenas.

Raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): Estenose esofágica*, ulceração orofaríngea*, PUH do tracto gastrointestinal superior (PUH: perfurações, úlceras, hemorragia), não se podendo excluir uma relação causal.

Muito raras, desconhecido: foi comunicada perfuração do esófago em casos isolados.

*Ver as secções 4.2 e 4.4.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas:

Muito raras ($\leq 1/10.000$): Foram comunicados casos isolados de reacções cutâneas graves incluindo o síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica.

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): Dor musculoesquelética (ossos, músculos ou articulações)

Raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): Musculoesqueléticos graves (dores ósseas, musculares ou articulares) (ver secção 4.4)

Frequência desconhecida: Osteonecrose

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): Exantema cutâneo, prurido, eritema.

Raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): Reacções de hipersensibilidade incluindo urticária e angioedema.

Sintomas transitórios como numa reacção de fase aguda (mialgias, mal-estar e em casos raros febre) geralmente em relação com o início do tratamento. Exantema cutâneo com fotosensibilidade.

Hipocalcemia sintomática, geralmente relacionada com afecções predisponentes (ver secção 4.4).

Durante a experiência após introdução no mercado foram comunicadas as seguintes reacções (frequência desconhecida):

Doenças do sistema nervoso:
tonturas

Afecções do ouvido e do labirinto:
vertigens

Perturbações gerais e alterações no local de administração:
astenia, edema periférico

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Foi comunicada osteonecrose da maxila em doentes tratados com bifosfonatos. A maioria das comunicações referem-se a doentes com cancro, mas este tipo de casos também foi comunicado em doentes tratados para osteoporose. A osteonecrose da maxila está geralmente associada a extracção dentária e/ou a infecção local (incluindo osteomielite). O diagnóstico de cancro, a quimioterapia, a radioterapia, os corticosteróides e a má higiene oral também são considerados factores de risco (ver secção 4.4).

Edema das articulações.

Exames complementares de diagnóstico: Em ensaios clínicos, foram observadas diminuições assintomáticas, ligeiras e transitórias do cálcio e do fosfato séricos em aproximadamente 18 e 10% respectivamente dos doentes medicados com alendronato 10 mg/dia em relação a 12 e 3% respectivamente dos doentes medicados com placebo. Contudo, a incidência de diminuições do cálcio sérico até $< 2,0$ mmol/l e do fosfato sérico até $\leq 0,65$ mmol/l foi comparável nos dois grupos.

4.9 Sobredosagem

Podem ocorrer hipocalcemia, hipofosfatemia e efeitos secundários gastrointestinais superiores como indisposição gástrica, pirose, esofagite, gastrite ou úlcera com a sobredosagem oral. Não existe informação específica disponível no que respeita à sobredosagem com alendronato. Deve administrar-se leite ou antiácidos para se ligarem ao alendronato. Devido ao risco de irritação esofágica, não se deve provocar o vômito e o doente deve ser mantido numa posição vertical.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos para o tratamento de doenças ósseas, bifosfonatos.
Código ATC: M05BA04

A substância activa de Alendronato HEXAL comprimidos, o alendronato sódico tri-hidratado, é um bifosfonato que inibe a reabsorção óssea pelos osteoclastos sem qualquer efeito directo na formação óssea. Estudos pré-clínicos demonstraram uma preferência de localização do alendronato em locais onde se efectua a reabsorção activa. A actividade osteoclástica é inibida, mas a formação e ligação dos osteoclastos não é afectada. O osso formado durante o tratamento com alendronato tem uma qualidade normal.

Tratamento da osteoporose pós-menopáusica.

A osteoporose é definida como uma densidade mineral óssea (DMO) da coluna ou anca 2,5 desvios padrão abaixo do valor médio da de uma população jovem normal ou como uma fractura de fragilidade anterior, independente da densidade mineral óssea.

Os efeitos do alendronato na DMO e na incidência de fracturas em mulheres pós-menopáusicas foram estudados em dois estudos iniciais sobre eficácia, de concepção idêntica (n = 994), e no *Fracture Intervention Trial* (FIT: n = 6459).

Nos estudos iniciais sobre eficácia, os aumentos da DMO com alendronato na dose de 10 mg por dia em relação ao placebo após três anos foram de 8,8%, 5,9% e 7,8% respectivamente na coluna, colo femoral e trocânter. A DMO total também aumentou significativamente. Nas doentes tratadas com alendronato, a proporção de doentes que sofreu uma ou mais fracturas vertebrais diminuiu em 48% (3,2% com alendronato vs. 6,2% com placebo). Nos prolongamentos de dois anos destes estudos, a DMO da coluna e do trocânter continuaram a aumentar. Além disso, a DMO a nível do colo femoral e do corpo total manteve-se.

O estudo FIT incluiu dois ensaios controlados com placebo nos quais o alendronato foi administrado diariamente (5 mg por dia durante dois anos e 10 mg por dia durante mais um ou dois anos).

- FIT 1: Um estudo de três anos com 2027 doentes que tinham tido pelo menos uma fractura vertebral (por compressão) no início do estudo. Neste estudo, o alendronato administrado diariamente diminuiu a incidência de ≥ 1 nova fractura vertebral em 47% (7,9% com alendronato vs. 15,0% com placebo). Além disso, foi confirmada uma diminuição estatisticamente significativa da incidência de fracturas da anca (1,1% contra 2,2%, uma diminuição de 51%).
- FIT 2: Um estudo de quatro anos com 4432 doentes que tinham uma diminuição da massa óssea mas que, no início do estudo, não tinham tido nenhuma fractura vertebral. Neste estudo, numa análise de um subgrupo de mulheres osteoporóticas (37% da população total que satisfaziam à definição de osteoporose dada anteriormente) observou-se uma diferença significativa na incidência de fracturas da anca (1,0% com alendronato contra 2,2% com placebo, uma diminuição de 56%) e na incidência de ≥ 1 fracturas vertebrais (2,9% contra 5,8%, uma diminuição de 50%).

Osteoporose em homens com risco acrescido de fractura

A eficácia de alendronato na dose de 10 mg por dia em homens (31-87 anos, idade média de 63 anos, n = 241) com osteoporose foi avaliada num estudo de dois anos. Após dois anos de tratamento com alendronato na dose de 10 mg/dia, a DMO aumentou em média 5,3 % na coluna, 2,6 % no colo femoral, 3,1 % no trocânter e 1,6 % no esqueleto como um todo, em relação ao placebo (p<0,001 para todos os pontos de medição). O efeito do alendronato na DMO foi independente da idade, raça, função gonadal, DMO inicial ou da remodelação óssea, também inicial. A incidência de novas fracturas vertebrais foi avaliada como uma variável da segurança. Numa análise retrospectiva (avaliada por

radiografia quantitativa), foi documentada uma nova fractura (0,8%) em doentes tratados com alendronato em comparação com 6 novas fracturas (7,1%) com o placebo ($p = 0,017$). A diminuição da altura foi inferior depois do tratamento com alendronato em relação ao placebo (-0,6 mm e -2,4 mm respectivamente, $p = 0,02$). Não se observou qualquer efeito nas fracturas não vertebrais.

Osteoporose induzida por glicocorticóides

A utilização prolongada de esteróides está muitas vezes associada ao desenvolvimento de osteoporose acompanhada por fracturas. Esta ocorre tanto em homens como em mulheres de todos os grupos etários. A eficácia de alendronato na dose de 10 mg e de alendronato na dose de 5 mg uma vez por dia em homens e mulheres tratados com esteróides (com pelo menos 7,5 mg/dia de prednisolona ou equivalente, dose mediana de 10 mg/dia) foi demonstrada em dois estudos de um ano, praticamente com concepções idênticas. Estes estudos envolveram um total de 560 doentes com idades compreendidas entre os 17 e os 83 anos. Os doentes receberam suplementos de cálcio e vitamina D. Em relação ao placebo, a DMO aumentou significativamente na coluna (2,41%), colo femoral (2,19%) e trocânter (1,65%) em doentes que foram tratados com alendronato na dose de 5 mg uma vez por dia. Os aumentos da DMO com 10 mg de alendronato uma vez por dia foram idênticos aos aumentos com 5 mg de alendronato uma vez por dia em todos os doentes, com excepção das mulheres pós-menopáusicas que não estavam a ser tratadas com estrogénios. Nestas mulheres, os aumentos (em relação ao placebo) com 10 mg de alendronato uma vez por dia foram maiores do que os aumentos com 5 mg de alendronato uma vez por dia na coluna (4,11% contra 1,56%) e no trocânter (2,84% contra 1,67%). O efeito do aumento da densidade óssea na prevenção de fracturas com 10 mg de alendronato ou com 5 mg de alendronato na osteoporose induzida por corticosteróides não foi estabelecido.

O alendronato nas doses de 10 mg e 5 mg foi eficaz independentemente da dose ou da duração do uso de esteróides. Além disso, 10 mg de alendronato e 5 mg de alendronato foram eficazes independentemente da idade (<65 anos em relação a ≥65 anos), sexo, DMO inicial, remodelação óssea inicial e uso concomitante de vários medicamentos tomados com frequência. Nos doentes medicados com alendronato em doses até 10 mg por dia e nos quais foi efectuada uma biopsia após um ano, não se observaram sinais de perturbação do processo de mineralização óssea.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Em comparação com uma dose intravenosa de referência, a biodisponibilidade oral média do alendronato em mulheres foi de 0,64% para doses que variaram entre 5 e 70 mg, administradas após jejum durante a noite e duas horas antes de um pequeno-almoço normal. A biodisponibilidade diminuiu para valores estimados de 0,46 % e de 0,39 % quando o alendronato foi administrado uma hora ou meia hora antes de um pequeno-almoço normal.

Em estudos de osteoporose, o alendronato foi eficaz quando foi administrado pelo menos 30 minutos antes da primeira refeição ou bebida do dia. A biodisponibilidade foi insignificante quer quando o alendronato foi administrado juntamente com o pequeno-almoço normal quer quando foi administrado até duas horas depois do mesmo. A administração concomitante do alendronato com café ou sumo de laranja diminuiu a biodisponibilidade em aproximadamente 60%. Em pessoas saudáveis, a prednisolona oral (20 mg três vezes por dia durante cinco dias) não produziu nenhuma alteração clinicamente significativa na biodisponibilidade oral do alendronato (um aumento médio que variou entre 20% e 44%).

Distribuição

Estudos em ratos demonstraram que o alendronato é inicialmente distribuído pelos tecidos moles após administração intravenosa de 1 mg/kg, mas que depois é rapidamente redistribuído pelo esqueleto ou excretado na urina. O volume de distribuição médio em estado de equilíbrio, excluindo o osso, é de pelo 28 litros no ser humano. As concentrações da substância activa no plasma após doses terapêuticas

orais são demasiado baixas para detecção analítica (<5 ng/ml). A ligação às proteínas no plasma humano é aproximadamente de 78%.

Biotransformação

Não há qualquer evidência de que o alendronato é metabolizado em animais ou no ser humano.

Eliminação

Após uma dose intravenosa única de (¹⁴C) alendronato, aproximadamente 50% da radioactividade foi excretada na urina em 72 horas e pouca ou nenhuma radioactividade foi recuperada nas fezes. Após uma dose intravenosa única de 10 mg, a depuração renal do alendronato foi de 71 ml/min e a depuração sistémica não excedeu 200 ml/min. As concentrações plasmáticas diminuíram em mais de 95% no período de 6 horas após a administração intravenosa. Estimou-se que a semivida terminal no ser humano excede dez anos, o que reflecte a libertação do alendronato do esqueleto. O alendronato não é excretado através dos sistemas de transporte ácido ou básico do rim em ratos e, portanto, pensa-se que no ser humano não interfere com a excreção de outras substâncias activas através destes sistemas.

Características em doentes

Os estudos pré-clínicos demonstram que a substância activa que não se depositou no osso é rapidamente excretada na urina. Não se observou qualquer evidência de saturação da captação óssea após administração crónica com doses intravenosas cumulativas até 35 mg/kg em animais. Apesar de não se dispor de informações clínicas, é provável que, como nos animais, a eliminação do alendronato através do rim esteja diminuída em doentes com insuficiência renal. Portanto, pode prever-se uma acumulação de alendronato no osso um tanto maior em doentes com insuficiência renal (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos convencionais de toxicidade geral, genotoxicidade e carcinogenicidade não revelaram quaisquer riscos especiais para o ser humano. Estudos em ratos fêmea revelaram que o tratamento com alendronato durante a gravidez estava associado a distocia durante o parto que estava relacionada com hipocalcemia. Estudos nos quais se administrou a ratos doses elevadas demonstraram uma maior incidência de formação óssea fetal incompleta. Desconhece-se a sua relevância para o ser humano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina
Lactose mono-hidratada
Croscarmellose sódica
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos são fornecidos em embalagens *blister* triplex (PVC/PE/PVDC/AL).

14, 28, 56, 98, 112 comprimidos e 50 x 1 comprimido (dose unitária).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

8. NÚMERO(S) DE REGISTO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<[A ser completado nacionalmente]>

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<{DD/MM/AAAA}> <{DD mês AAAA}>

<[A ser completado nacionalmente]>

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

<{MM/AAAA}>

<[A ser completado nacionalmente]>

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA DE CARTÃO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Alendronato HEXAL e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Ácido alendrónico

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Um comprimido contém 10 mg de ácido alendrónico (sob a forma de alendronato sódico tri-hidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos

28 comprimidos

56 comprimidos

98 comprimidos

112 comprimidos

50 x 1 comprimido (dose unitária)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral. Consultar o folheto informativo.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO
--

Alendronato HEXAL deve ser engolido inteiro!

Alendronato HEXAL deve ser tomado com o estômago vazio, de manhã assim que se levantar, apenas com água pura, pelo menos 30 minutos antes de tomar a primeira refeição, bebida ou qualquer outra medicação do dia!

Não se deite no período de 30 minutos após tomar Alendronato HEXAL!

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO
--

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO
--

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Alendronato HEXAL

[A ser completado nacionalmente]

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER"
--

PVC/PE/PVDC/AL

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Alendronato HEXAL e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Ácido alendrónico

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Alendronato HEXAL e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Ácido alendrónico

Leia atentamente este folheto antes de tomar o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Alendronato HEXAL e para que é utilizado
2. Antes de tomar Alendronato HEXAL
3. Como tomar Alendronato HEXAL
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Alendronato HEXAL
6. Outras informações

1. O QUE É ALENDRONATO HEXAL E PARA QUE É UTILIZADO

O alendronato pertence a um grupo de medicamentos não hormonais chamados bifosfonatos. O alendronato previne a perda óssea e ajuda a reconstruir o osso. Diminui o risco de fracturas da coluna e da anca.

O seu médico receitou-lhe Alendronato HEXAL para tratar a sua **osteoporose**. Demonstrou-se que Alendronato HEXAL **diminui o risco de fracturas da coluna vertebral e da anca** em mulheres e de **fracturas da coluna vertebral** em homens.

A osteoporose é uma diminuição da espessura e um enfraquecimento dos ossos. No início, a osteoporose é geralmente assintomática. Contudo, se não for tratada pode causar fracturas dos ossos. Apesar de estas doerem normalmente, as fracturas dos ossos da coluna podem passar despercebidas até causarem perda de altura. As fracturas dos ossos podem ocorrer durante actividades quotidianas normais, como por exemplo levantar algo pesado, ou ser causadas por lesões menos importantes que geralmente não partem o osso normal. As fracturas dos ossos ocorrem geralmente na anca, coluna ou punho e podem causar não só dor como também problemas consideráveis como por exemplo uma postura curvada (“corcunda de bruxa”) e perda de mobilidade.

Além do seu tratamento com Alendronato HEXAL, o seu médico pode sugerir que faça algumas alterações do seu estilo de vida para ajudar a sua doença, como por exemplo:

Parar de fumar

O fumar parece aumentar a velocidade com que perde osso e, portanto, pode aumentar o risco de fractura dos ossos.

Exercício

Como os músculos, os ossos necessitam de exercício para se manterem fortes e saudáveis. Consulte o seu médico antes de começar um programa de exercícios.

Comer uma dieta equilibrada

O seu médico pode dar-lhe conselhos sobre a sua dieta ou se deve tomar quaisquer suplementos dietéticos.

2. ANTES DE TOMAR ALENDRONATO HEXAL

Não tome Alendronato HEXAL

- se tem alergia (**hipersensibilidade**) ao alendronato sódico tri-hidratado ou a qualquer outro componente de Alendronato HEXAL
- se tem **certos problemas a nível do esófago** (o tubo que liga a boca ao estômago) tais como aperto ou dificuldade em engolir
- se não consegue **manter-se de pé ou sentar-se direito durante pelo menos 30 minutos**
- se o seu médico lhe disse que tem um **valor baixo do cálcio do sangue**

Se considerar que qualquer uma das situações acima descritas é aplicável ao seu caso, não tome os comprimidos. Fale primeiro com o seu médico e siga os conselhos que lhe forem dados.

Tome especial cuidado com Alendronato HEXAL

Informe o seu médico

- se sofre de **problemas renais**
- se tem **dificuldade em engolir ou problemas digestivos**
- se tem **níveis baixos do cálcio do sangue**.

Podem ocorrer irritação, inflamação ou ulceração do esófago (o tubo que liga a boca ao estômago) muitas vezes com sintomas de dor no peito, azia ou de dificuldade ou dor ao engolir, especialmente se os doentes não bebem um copo cheio de água e/ou no caso de se deitarem antes de terem decorrido 30 minutos depois da toma de Alendronato HEXAL. Estes efeitos secundários podem agravar-se se os doentes continuarem a tomar Alendronato HEXAL após desenvolverem estes sintomas.

Fale com o seu médico antes de tomar Alendronato HEXAL se tem ou tiver tido dor ou inchaço das gengivas e/ou maxila, se sentir dormência na maxila ou uma sensação de peso na mesma ou se lhe caiu um dente. Estes podem ser sintomas de osteonecrose (morte do tecido ósseo). Fale com o seu médico se tem um cancro ou se os seus dentes estão em más condições, dado que são um factor de risco. Se está a ser tratado por um dentista ou se vai ser submetido a cirurgia dentária, informe o seu dentista de que está a tomar Alendronato HEXAL.

Alendronato HEXAL não deve ser administrado a crianças e a adolescentes.

Tomar Alendronato HEXAL com outros medicamentos

É provável que **suplementos de cálcio, antiácidos e alguns medicamentos tomados por via oral** interfiram com a absorção de Alendronato HEXAL se tomados ao mesmo tempo. Portanto, é importante que siga o conselho dado na secção 3. “Como tomar Alendronato HEXAL”.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Tomar Alendronato HEXAL com alimentos e bebidas

É provável que os alimentos e as bebidas (incluindo a água mineral) tornem o Alendronato HEXAL menos eficaz se ingeridos ao mesmo tempo. Portanto, é importante que siga o conselho dado na secção 3. “Como tomar Alendronato HEXAL”.

Gravidez e aleitamento

Não deve tomar Alendronato HEXAL se estiver grávida ou pensar que pode estar grávida.

Não deve tomar Alendronato HEXAL se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alendronato HEXAL não deve afectar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes de Alendronato HEXAL

Alendronato HEXAL contém lactose. Se o seu médico lhe disse que tem uma intolerância a alguns açúcares (por exemplo, lactose), contacte-o antes de tomar este medicamento.

2. COMO TOMAR ALENDRONATO HEXAL

Tomar Alendronato HEXAL sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Tome um comprimido de 10 mg de Alendronato uma vez por dia.

Siga estas instruções cuidadosamente para assegurar que beneficia de Alendronato HEXAL.

É muito importante que siga as instruções 1), 2), 3) e 4) para ajudar a que Alendronato HEXAL atinja o seu estômago rapidamente e diminuir a possibilidade de irritação do esófago (o tubo que liga a boca ao estômago).

1) Depois de se levantar de manhã e antes de comer, beber ou tomar qualquer medicamento, engula o seu Alendronato HEXAL **apenas com um copo cheio com água** (não água mineral) (não menos de 200 ml).

- Não tome com água mineral (com ou sem gás).
- Não tome com café ou chá.
- Não tome com sumo ou com leite.

2) Não mastigue o comprimido nem o deixe dissolver-se na boca.

3) Não se deite – **mantenha-se numa posição vertical (sentada, de pé ou a andar) – durante pelo menos 30 minutos** depois de engolir o comprimido. Pode deitar-se só depois de tomar a sua primeira refeição do dia.

4) Não tome Alendronato HEXAL ao deitar ou de manhã antes de se levantar.

5) Se desenvolver dificuldade ou dor ao engolir, dor no peito, azia recente ou agravamento desta, pare de tomar Alendronato HEXAL e contacte o seu médico.

6) Depois de engolir o seu Alendronato HEXAL, **espere pelo menos 30 minutos antes de tomar a sua primeira refeição, bebida ou qualquer outro medicamento do dia, incluindo antiácidos, suplementos de cálcio e vitaminas.** Alendronato HEXAL só é eficaz se for tomado com o estômago vazio.

7) É importante que continue a tomar Alendronato HEXAL enquanto o seu médico lhe receitar o medicamento. Alendronato HEXAL pode tratar a sua osteoporose só se continuar a tomar os comprimidos.

Se tomar mais Alendronato HEXAL do que deveria

Se tomar demasiados comprimidos por engano, beba um copo cheio de leite e contacte imediatamente o seu médico. Não force o vômito nem se deite.

Caso se tenha esquecido de tomar Alendronato HEXAL

No caso de se esquecer de uma dose, tome um comprimido na manhã seguinte depois de se ter lembrado. Não tome dois comprimidos no mesmo dia. Continue a tomar um comprimido por dia.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, Alendronato HEXAL pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

São utilizados os termos seguintes para descrever a frequência com que os efeitos secundários foram comunicados.

Muito frequentes: $\geq 1/10$

Frequentes: $\geq 1/100 - < 1/10$

Pouco frequentes: $\geq 1/1.000 - < 1/100$

Raros: $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$

Muito raros: $< 1/10.000$, desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Frequentes:

cefaleias

dor abdominal

indisposição de estômago ou arrotos depois de comer

obstipação

sensação de estômago cheio ou distendido

diarreia

flatulência

azia

dificuldade em engolir

dor ao engolir

ulceração do esófago (o tubo que liga a boca ao estômago) que pode causar dor no peito, azia ou

dificuldade ou dor ao engolir

dores ósseas, musculares e/ou articulares

Pouco frequentes:

náuseas

vómitos

irritação ou inflamação do esófago (o tubo que liga a boca ao estômago) ou do estômago

fezes pretas ou como alcatrão

exantema cutâneo

comichão

vermelhidão da pele

Raros:

visão desfocada, dor ou vermelhidão nos olhos
aperto do esôfago (o tubo que liga a boca ao estômago)
úlceras da boca quando os comprimidos são mastigados ou chupados
úlceras do estômago ou péptica (algumas vezes graves ou com hemorragia) embora não se tenha a certeza se são causadas por Alendronato HEXAL
dores ósseas, musculares e/ou articulares intensas
exantema cutâneo que é agravado pela luz solar, sintomas transitórios do tipo gripal como dores musculares, sensação de mal-estar geral, por vezes com febre geralmente no início do tratamento
reações de hipersensibilidade incluindo urticária e angioedema
sintomas de níveis baixos do cálcio do sangue incluindo câibras ou espasmos musculares e/ou sensação de formigueiros nos dedos ou à volta da boca.

Muito raros:

reações graves da pele
perfuração do esôfago (o esôfago é o tubo que liga a boca ao estômago) foi comunicada em casos isolados

Durante a experiência após introdução no mercado foram comunicados os seguintes efeitos secundários (frequência desconhecida):

tonturas
inchaço das mãos ou pernas
falta ou perda de forças
osteonecrose (morte do tecido ósseo)
inchaço das articulações

Ajudará se tomar nota do que sente, quando começou e quanto tempo durou.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR ALENDRONATO HEXAL

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Alendronato HEXAL após o prazo de validade impresso na blister e na caixa. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Alendronato HEXAL

A substância activa é o alendronato sódico tri-hidratado. Cada comprimido contém 10 mg de ácido alendrónico sob a forma de alendronato sódico tri-hidratado.

Os outros componentes são celulose microcristalina, lactose mono-hidratada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio.

Qual o aspecto de Alendronato HEXAL e conteúdo da embalagem

Alendronato HEXAL é apresentado sob a forma de um comprimido em forma de cápsula, branco a esbranquiçado, com a gravação "AN 10" num lado e o logótipo da "Arrow" no outro.

Os comprimidos são fornecidos em embalagens blister triplex (PVC/PE/PVDC/AL) contendo 14, 28, 56, 98, 112 comprimidos e 50 x 1 comprimido (monodose).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

Suécia	Alendronat HEXAL
Alemanha	Alendron-HEXAL
Polónia	AlendroHEXAL 10
Bélgica	Alendronate Sandoz
Dinamarca	Alendonicht
Grécia	Forosa

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}.

[A ser completado nacionalmente]