

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Alendronato Teva 70 mg compresse

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene 70 mg di acido alendronico (pari a 81,2 mg di sodio alendronato monoidrato).

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa.

Compressa bianca-biancastra, rotonda, piatta, smussata ai margini, con una T incisa su un lato e liscia dall'altro lato.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale. L'alendronato riduce il rischio di fratture vertebrali e dell'anca.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La dose consigliata è di una compressa da 70 mg una volta alla settimana. Non è stata stabilita la durata ottimale del trattamento con bisfosfonati per l'osteoporosi. La necessità di un trattamento continuativo deve essere rivalutata periodicamente in ogni singolo paziente in funzione dei benefici e rischi potenziali di alendronato, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

*Per ottenere un assorbimento adeguato dell'alendronato:*

L'alendronato deve essere assunto, solo con acqua semplice, almeno 30 minuti prima di qualsiasi alimento, bevanda o medicinale della giornata. E' probabile che altre bevande (inclusa l'acqua minerale), alimenti e alcuni medicinali riducano l'assorbimento dell'alendronato (vedere paragrafo 4.5).

*Per facilitare il trasporto nello stomaco e ridurre così il potenziale di irritazione/eventi avversi a livello locale ed esofageo (vedere paragrafo 4.4):*

- L'alendronato deve essere assunto, al mattino appena svegli, con un bicchiere pieno d'acqua (non meno di 200 ml o 7 fl. oz).
- I pazienti devono ingerire la compressa di alendronato esclusivamente intera. I pazienti non devono rompere o masticare la compressa o lasciarla sciogliere in bocca, poiché potrebbero verificarsi ulcerazioni orofaringee.

- I pazienti non devono sdraiarsi prima di aver assunto il primo pasto della giornata, il che deve avvenire almeno 30 minuti dopo aver ingerito la compressa.
- I pazienti, nei 30 minuti successivi all'assunzione di alendronato, non devono sdraiarsi.
- L'alendronato non deve essere assunto al momento di coricarsi o prima di alzarsi dal letto all'inizio della giornata. I pazienti devono ricevere supplementi di calcio e vitamina D qualora l'apporto con la dieta sia inadeguato (vedere paragrafo 4.4).

#### Anziani

Negli studi clinici non è emersa alcuna differenza legata all'età nei profili di efficacia o di sicurezza dell'alendronato. Pertanto, non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti anziani.

#### Compromissione renale

Non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con GFR superiore a 35 ml/min. Per mancanza di esperienze in merito, non è raccomandato l'uso di alendronato in pazienti con compromissione renale ed in cui la GFR sia inferiore a 35 ml/min.

#### Popolazione pediatrica

L'uso di alendronato sodico non è raccomandato in bambini di età inferiore ai 18 anni, poiché i dati sull'efficacia e la sicurezza in condizioni associate con l'osteoporosi pediatrica sono insufficienti (vedere anche paragrafo 5.1).

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

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Anomalie dell'esofago e altri fattori che ritardano lo svuotamento esofageo, come stenosi e acalasia.
- Incapacità di stare in piedi o seduti, con il busto eretto, per almeno 30 minuti.
- Ipocalcemia.
- Vedere anche paragrafo 4.4.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

L'alendronato può causare irritazione locale a livello della mucosa del tratto gastrointestinale superiore. Poiché vi è il rischio di un potenziale peggioramento della malattia di base, occorre prestare cautela nel caso in cui l'alendronato sia

somministrato a pazienti con disturbi attivi del tratto gastrointestinale superiore, quali disfagia, malattia esofagea, gastrite, duodenite, ulcere, oppure in caso di recente (nel corso dell'ultimo anno) grave patologia gastrointestinale come, ad esempio, ulcera peptica o emorragia gastrointestinale attiva o interventi chirurgici del tratto gastrointestinale superiore diversi dalla piloroplastica (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti affetti da esofago di Barrett, il medico deve considerare i benefici ed i potenziali rischi dell'alendronato su base individuale.

Sono state segnalate reazioni esofagee (a volte gravi e che hanno richiesto l'ospedalizzazione) come, ad esempio, esofagite, ulcere esofagee ed erosioni esofagee, raramente seguite da stenosi esofagea, in pazienti sottoposti a trattamento con alendronato. Il medico deve, quindi, prestare attenzione ad eventuali segni o sintomi che indichino una possibile reazione esofagea, ed è necessario raccomandare ai pazienti di interrompere il trattamento con alendronato e consultare un medico in caso di insorgenza di sintomi di irritazione esofagea come, ad esempio, disfagia, dolore alla deglutizione o dolore retrosternale, insorgenza o peggioramento della pirosi.

Il rischio di gravi eventi avversi esofagei sembra maggiore in pazienti che non assumono l'alendronato in modo corretto e/o che continuano ad assumere l'alendronato in seguito allo sviluppo di sintomi d'irritazione esofagea. È molto importante fornire al paziente tutte le istruzioni di dosaggio ed assicurarsi che queste siano comprese correttamente dal paziente stesso (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono essere informati che la mancata osservanza di queste istruzioni può aumentare il rischio di problemi esofagei.

Mentre, in ampi studi clinici, non è stato osservato un aumento del rischio, sono stati riportati (dopo la commercializzazione) rari casi di ulcere gastriche e duodenali, alcuni gravi e con complicanze. Non è possibile escludere una relazione causale.

È necessario informare i pazienti che, in caso di mancata assunzione di una dose di alendronato, devono assumere una compressa il mattino successivo al giorno in cui se ne sono accorti. Non devono assumere due compresse nello stesso giorno, ma devono riprendere l'assunzione di una compressa una volta alla settimana, nel giorno prescelto, come inizialmente stabilito.

L'alendronato non è raccomandato per i pazienti con compromissione renale se il GFR è inferiore a 35 ml/min. (vedere paragrafo 4.2).

Devono essere prese in considerazione cause di osteoporosi diverse dalla carenza di estrogeni e dall'invecchiamento.

L'ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare una terapia con alendronato (vedere paragrafo 4.3). Anche gli altri disturbi del metabolismo minerale (come ad esempio carenza di vitamina D e ipoparatiroidismo) devono essere trattati in modo efficace. Nei pazienti con questi disturbi, durante il trattamento con alendronato devono essere tenuti sotto controllo il livello sierico del calcio e i sintomi di ipocalcemia. A causa degli effetti positivi dell'alendronato sull'incremento della mineralizzazione ossea, può verificarsi una riduzione dei livelli sierici del calcio e dei fosfati. Di solito si tratta di un fenomeno lieve e asintomatico. Comunque, sono stati segnalati raramente casi di ipocalcemia sintomatica che, occasionalmente, si sono dimostrati gravi e, spesso, si sono verificati in pazienti con condizioni predisponenti (per es. ipoparatiroidismo, carenza di vitamina D e malassorbimento di calcio).

È particolarmente importante, quindi, assicurare un adeguato apporto di calcio e vitamina D nei pazienti che assumono glucocorticoidi.

Nei pazienti trattati con bisfosfonati sono stati riportati dolori ossei, articolari e/o muscolari. Nella esperienza post-marketing questi sintomi sono stati raramente gravi e/o hanno causato disabilità (vedere paragrafo 4.8). I tempi di esordio dei sintomi sono risultati variabili da un giorno a diversi mesi dall'inizio del trattamento. Nella maggior parte dei pazienti l'interruzione del trattamento ha dato luogo ad un sollievo dei sintomi. A seguito di una nuova somministrazione dello stesso farmaco, o di un altro bifosfonato, un sottogruppo di pazienti è andato incontro ad una ricaduta dei sintomi.

Sono state riportate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bisfosfonati per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte possono verificarsi in qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo, e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato a fratture da stress evidenziabili tramite diagnostica per immagini, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto, nei pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. E' stata 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 una frattura incompleta del femore.

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

I seguenti fattori di rischio devono essere tenuti in considerazione in fase di valutazione di un rischio individuale di sviluppare osteonecrosi della mandibola e/o mascella:

- Potenza del bisfosfonato (più elevate per acido zoledronico), via di somministrazione (vedere sopra) e dose cumulativa
- Cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, fumo
- Anamnesi di malattia dentale, scarsa igiene orale, malattia periodontale, procedure dentali invasive e protesi dentarie scadenti.

Prima di iniziare il trattamento con i bisfosfonati in pazienti con condizioni dentali scadenti, deve essere presa in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive.

Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della mandibola e/o mascella durante la terapia con 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 e/o mascella.

Il giudizio clinico del medico deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

Durante il trattamento con bisfosfonati tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale,

sottoporsi a controlli dentistici routinari e riferire ogni sintomo orale come mobilità dentale, dolore o gonfiore.

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

Nell'esperienza post-marketing sono state riportate gravi reazioni cutanee come sindrome di Stevens-Johnson e necrosi epidermica tossica.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

È probabile che cibi e bevande (inclusa acqua minerale), integratori di calcio, antiacidi e alcuni medicinali per uso orale, se assunti contemporaneamente all'alendronato, interferiscano con l'assorbimento dell'alendronato stesso. Pertanto, i pazienti, prima di assumere qualsiasi altro medicinale per uso orale, devono attendere almeno 30 minuti dall'assunzione di alendronato (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 5.2).

Non sono previste altre interazioni clinicamente significative con altri medicinali. In studi clinici, ad alcune pazienti sono stati somministrati estrogeni (per via intravaginale, transdermica o orale) in associazione con alendronato. Non sono stati identificati eventi avversi attribuibili a questo tipo di associazione.

Poiché l'uso di FANS è associato con irritazione gastrointestinale, occorre prestare cautela durante l'uso concomitante con alendronato.

Sebbene non siano stati effettuati studi specifici mirati a valutare le interazioni, durante gli studi clinici l'alendronato è stato somministrato in associazione con un'ampia gamma di altri medicinali comunemente prescritti e non è stata rilevata nessuna evidenza di interazioni cliniche avverse.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

L'alendronato non deve essere usato durante la gravidanza. Non sono disponibili dati adeguati relativi all'uso di alendronato nelle donne in gravidanza. Studi condotti su animali non hanno indicato effetti diretti pericolosi relativamente a gravidanza,

sviluppo embrionale/fetale o sviluppo postnatale. L'alendronato somministrato ai ratti in gravidanza ha causato distocia correlata a ipocalcemia (vedere paragrafo 5.3).

#### Allattamento

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

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

In uno studio, della durata di un anno, effettuato su donne in post-menopausa con osteoporosi, i profili di sicurezza complessivi per alendronato 70 mg compresse (n=519) e alendronato 10 mg al giorno (n=370) sono risultati simili.

In due studi, della durata di tre anni, con un disegno praticamente identico, effettuati su donne in postmenopausa (alendronato 10 mg: n=196, placebo: n=397), i profili di sicurezza complessivi per alendronato 10 mg al giorno e placebo sono risultati simili.

In tabella, sono riportati gli eventi avversi verificatisi e valutati dagli sperimentatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlati al medicinale con una incidenza  $\geq 1\%$  in uno dei due gruppi di trattamento, nel corso di un anno di studio o con una incidenza  $\geq 1\%$  nei pazienti trattati con alendronato 10 mg al giorno rispetto ai pazienti cui è stato somministrato placebo, nel corso di tre anni di studio:

	<b>Studio di un anno (%)</b>		<b>Studi di tre anni (%)</b>	
	Alendronato Compresse 70 mg (n = 519)	Alendronato 10 mg/giorno (n = 370)	Alendronato 10 mg/giorno (n = 196)	Placebo (n = 397)
<i>Patologie</i>				

<i>gastrointestinali</i>				
Dolore addominale	3,7	3,0	6,6	4,8
Dispepsia	2,7	2,2	3,6	3,5
Rigurgito acido	1,9	2,4	2,0	4,3
Nausea	1,9	2,4	3,6	4,0
Distensione addominale	1,0	1,4	1,0	0,8
Costipazione	0,8	1,6	3,1	1,8
Diarrea	0,6	0,5	3,1	1,8
Disfagia	0,4	0,5	1,0	0,0
Flatulenza	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastrite	0,2	1,1	0,5	1,3
Ulcera gastrica	0,0	1,1	0,0	0,0
Ulcera esofagea	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>				
Muscoloscheletrici (dolori delle ossa, dei muscoli o delle articolazioni)	2,9	3,2	4,1	2,5
Crampi muscolari	0,2	1,1	0,0	1,0

<i>Patologie del Sistema Nervoso</i>				
Cefalea	0,4	0,3	2,6	1,5



## Elenco tabellare delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante studi clinici e/o nell'utilizzo post-commercializzazione:

Le frequenze delle reazioni avverse sono classificate nel modo seguente: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$ ), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Raro:	reazioni da ipersensibilità comprese_ orticaria e angioedema.
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
Raro:	ipocalcemia sintomatica, spesso associata a condizioni predisponenti <sup>§</sup>
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Comune:	cefalea, capogiro <sup>†</sup>
Non comune:	disgeusia <sup>†</sup>
<i>Patologie dell'occhio</i>	
Non comune:	infiammazioni oculari (uveite, sclerite, episclerite)
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	
Comune:	vertigini <sup>†</sup>
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Comune:	dolori addominali, dispepsia, <u>costipazione</u> , diarrea, flatulenza, ulcera esofagea*, disfagia*, distensione addominale, rigurgito acido.
Non comune:	nausea, vomito, gastrite, esofagite*, erosioni esofagee*, melena <sup>†</sup> .
Raro:	restringimento del lume esofageo*, ulcera orofaringea_perforazioni, ulcere e sanguinamenti_del tratto gastrointestinale superiore <sup>§</sup> (vedere paragrafo 4.4).
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Comune:	alopecia <sup>†</sup> , prurito <sup>†</sup>
Non comune:	eruzione cutanea, eritema.
Raro:	eruzione cutanea con fotosensibilità, reazioni cutanee gravi incluse sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica <sup>‡</sup>
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo e dell'osso</i>	
Molto comune:	dolore muscoloscheletrico (ossa, muscoli, articolazioni) talvolta grave <sup>†§</sup>
Comune:	gonfiore delle articolazioni <sup>†</sup>

Raro:	osteonecrosi della mandibola e/o mascella <sup>§</sup> , fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bisfosfonati) <sup>⊥</sup>
Molto raro:	osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati)
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Comune:	astenia <sup>†</sup> , edema periferico <sup>†</sup>
Non comune:	sintomi transitori come risposte di fase acuta (mialgia, malessere e raramente, febbre), tipicamente associati all'inizio del trattamento <sup>†</sup>
<sup>§</sup> vedere paragrafo 4.4 <sup>†</sup> la frequenza negli studi clinici era simile nel gruppo placebo e nel gruppo con il farmaco <sup>*</sup> vedere paragrafi 4.2 e 4.4 <sup>‡</sup> questo evento avverso era stato identificato tramite la sorveglianza post-marketing. La frequenza "raro" era stata stabilita sulla base di studi clinici rilevanti <sup>⊥</sup> identificato nell'esperienza post-marketing.	

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

Ipocalcemia, ipofosfatemia ed eventi avversi a carico del tratto gastrointestinale superiore, come disturbi gastrici, pirosi, esofagite, gastrite o ulcera, possono derivare da sovradosaggio per via orale.

Non sono disponibili dati specifici relativi al trattamento del sovradosaggio con alendronato. Dovrebbero essere somministrati latte o antiacidi, i quali si legano all'alendronato. A causa del rischio di irritazione esofagea, si dovrebbe evitare di indurre il vomito e si dovrebbe mantenere il paziente in posizione eretta.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: bifosfonato, per il trattamento di patologie ossee.

Codice ATC: M05BA04.

Il principio attivo è un bifosfonato che inibisce il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti, senza effetti diretti sulla formazione ossea. Studi preclinici hanno evidenziato una localizzazione preferenziale di alendronato nei siti di riassorbimento attivo. L'attività degli osteoclasti viene inibita, ma non sono stati dimostrati effetti sul reclutamento o l'adesione degli osteoclasti stessi. L'osso formato durante il trattamento con alendronato è qualitativamente normale.

*Trattamento di osteoporosi postmenopausale*

**L'osteoporosi è definita come valore della densità minerale ossea (DMO) a livello della colonna vertebrale o dell'anca inferiore di 2,5 deviazioni standard (SD) rispetto al valore medio della popolazione giovane normale, o come frattura dovuta ad una fragilità preesistente, indipendente dalla DMO.**

L'equivalenza terapeutica tra alendronato 70 mg (n=519) e alendronato 10 mg al giorno (n=370) è stata dimostrata in uno studio clinico multicentrico effettuato su donne in postmenopausa con osteoporosi. L'incremento medio dai valori di base della DMO a livello del tratto lombare della colonna vertebrale, dopo un anno di studio, è risultato del 5,1% (95% CI: 4,8, 5,4%) nel gruppo che assumeva 70 mg una volta la settimana e del 5,4% (95% CI: 5,0, 5,8%) nel gruppo che assumeva 10 mg al giorno. Gli incrementi medi di DMO sono stati del 2,3% e del 2,9% a livello del collo del femore, del 2,9% e del 3,1% in tutta l'anca, rispettivamente nel gruppo che assumeva 70 mg una volta la settimana e nel gruppo che assumeva 10 mg al giorno. I due gruppi di trattamento sono risultati simili anche in relazione agli incrementi di DMO a livello delle altre parti dello scheletro.

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

Negli studi di efficacia iniziali, gli incrementi medi della densità minerale ossea (DMO) con alendronato 10 mg/die rispetto a placebo, dopo tre anni, sono stati 8,8%, 5,9% e 7,8% a livello, rispettivamente, della colonna vertebrale, del collo del femore e del trocantere. Anche la DMO dell'organismo in toto è aumentata significativamente. È stata osservata una riduzione del 48% (alendronato 3,2% vs. placebo 6,2%) nella proporzione di pazienti con una o più fratture vertebrali trattati con alendronato, rispetto a quelli trattati con placebo. Nel corso dell'estensione a due anni di tali studi, la DMO a livello della colonna vertebrale e del trocantere

continuava ad aumentare ed era mantenuta la DMO a livello del collo del femore e dell'organismo in toto.

Il FIT consisteva in due studi controllati verso placebo con somministrazione quotidiana di alendronato (5 mg al giorno per due anni e 10 mg al giorno per uno o due ulteriori anni):

- FIT 1: Studio della durata di 3 anni effettuato in 2.027 pazienti con almeno una frattura vertebrale all'inizio dello studio (da compressione). In questo studio, l'alendronato somministrato quotidianamente ha ridotto del 47% (alendronato 7,9% vs. placebo 15,0%) l'incidenza di  $\geq 1$  nuove fratture vertebrali. Inoltre, è stata riscontrata una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di fratture dell'anca (1,1% vs. 2,2%, una riduzione del 51%).

- FIT 2: Studio della durata di 4 anni effettuato in 4.432 pazienti con massa ossea ridotta ma senza fratture vertebrali all'inizio dello studio. In questo studio, è stata osservata una differenza significativa nell'analisi del sottogruppo di donne affette da osteoporosi (37% della popolazione globale che corrisponde alla definizione di osteoporosi di cui sopra) in relazione all'incidenza di fratture all'anca (alendronato 1,0% vs. placebo 2,2%, una riduzione del 56%) e in relazione all'incidenza di  $\geq 1$  nuove fratture vertebrali (2,9% vs. 5,8%, una riduzione del 50%).

#### *Popolazione pediatrica*

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Nelle donne, la biodisponibilità orale media di alendronato, rispetto ad una dose endovenosa di riferimento, è stata dello 0,64% per dosi comprese tra 5 e 70 mg, somministrate dopo il digiuno notturno e due ore prima di una normale colazione. La biodisponibilità si riduceva fino ad una percentuale stimata dello 0,46% e dello 0,39% quando l'alendronato veniva somministrato un'ora o mezz'ora prima di una normale colazione. Negli studi sull'osteoporosi, l'alendronato risultava efficace quando veniva somministrato almeno 30 minuti prima dell'assunzione del primo alimento o della prima bevanda della giornata.

La biodisponibilità è risultata praticamente nulla quando l'alendronato veniva somministrato contemporaneamente a, o fino a due ore dopo, una normale colazione. La somministrazione concomitante di alendronato e caffè, o succo d'arancia, ha ridotto la biodisponibilità di circa il 60%.

Nei soggetti sani, l'assunzione di prednisone per via orale (20 mg tre volte al giorno per cinque giorni) non ha prodotto variazioni clinicamente significative nella biodisponibilità orale di alendronato (l'aumento medio varia da 20% a 44%).

#### Distribuzione

In studi nei ratti l'alendronato, dopo una somministrazione endovenosa di 1 mg/kg, si distribuisce transitoriamente anche nei tessuti molli, ma viene poi ridistribuito rapidamente nel tessuto osseo o escreto con le urine. Nell'uomo, il volume di distribuzione medio allo stato stazionario, ad esclusione del tessuto osseo, è di almeno 28 litri. Le concentrazioni di principio attivo nel plasma, in seguito a somministrazione di dosi orali terapeutiche, sono troppo ridotte per poter essere rilevate mediante tecniche analitiche (<5 ng/ml). Il legame alle proteine nel plasma umano è pari a circa il 78%.

#### Biotrasformazione

Non vi sono evidenze che l'alendronato sia metabolizzato negli animali o negli esseri umani.

#### Eliminazione

In seguito alla somministrazione di una singola dose endovenosa di [<sup>14</sup>C] acido alendronico, circa il 50% della radioattività è stata escreta con le urine entro 72 ore, e il recupero della radioattività nelle feci è stato scarso o nullo. In seguito alla somministrazione di una singola dose da 10 mg per via endovenosa, la clearance renale dell'alendronato era di 71 ml/min, e la clearance sistemica non ha superato i 200 ml/min. Entro sei ore dalla somministrazione per via endovenosa, le concentrazioni nel plasma si sono ridotte di oltre il 95%. In base al rilascio di alendronato dallo scheletro, si ritiene che l'emivita finale, negli esseri umani, sia superiore ai dieci anni. Nei ratti, l'alendronato non viene escreto attraverso i sistemi di trasporto acido-basico del rene, pertanto, nell'uomo, non si ritiene che possa interferire con l'escrezione di altri medicinali attraverso questi sistemi.

#### Caratteristiche nei pazienti

Gli studi preclinici dimostrano che il principio attivo non depositato nelle ossa è rapidamente escreto con le urine. Negli animali non è stata riscontrata, a livello osseo, una saturazione della captazione dopo somministrazione cronica con dosi endovenose cumulative fino a 35 mg/kg. Sebbene non siano disponibili dati clinici, è probabile che, come avviene per gli animali, l'eliminazione di alendronato per via renale sia ridotta nei pazienti con alterata funzionalità renale. Pertanto, si può prevedere un accumulo in qualche misura maggiore di alendronato nel tessuto osseo di pazienti con una funzionalità renale alterata (vedere paragrafo 4.2).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In base a studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogenico, i dati preclinici non indicano rischi particolari per gli esseri umani. Gli studi effettuati sui ratti hanno dimostrato che il trattamento con alendronato durante la gravidanza era associato a distocia, legata ad ipocalcemia, durante il parto. I feti di ratti cui erano state somministrate dosi elevate, mostravano un aumento dell'incidenza di ossificazione incompleta. La rilevanza per l'uomo non è nota.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina (E460)  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

36 mesi

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede speciali precauzioni per la conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in alluminio / alluminio.  
Confezioni da 2, 4, 8, 12 e 40 compresse; 50 compresse in dose unitaria confezione ospedaliera.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Italia S.r.l.- Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

70 mg compresse - 2 compresse - A.I.C. n. 037089012

70 mg compresse - 4 compresse - A.I.C. n. 037089024

70 mg compresse - 8 compresse - A.I.C. n. 037089036

70 mg compresse - 12 compresse - A.I.C. n. 037089048

70 mg compresse - 40 compresse - A.I.C. n. 037089051

70 mg compresse - 50 compresse (confez ospedaliera) - A.I.C. n.  
037089063

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

20 ottobre 2006/5 luglio 2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco