

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA 70 mg/2800 UI compresse  
ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA 70 mg/5600 UI compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 70 mg di acido alendronico (come sodio alendronato monoidrato), e colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>) 2800 UI (70 microgrammi).

Ogni compressa contiene 70 mg di acido alendronico come sodio alendronato monoidrato e colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>) 5600 UI (140 microgrammi).

Eccipiente(i) con effetti noti:

ogni compressa contiene saccarosio 5,6 mg.

ogni compressa contiene saccarosio 11,2 mg.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compressa a forma di capsula di colore da bianco a biancastro, di circa 12,7 mm x 6,4 mm, con inciso "A70" da un lato e "2800" dall'altro lato della compressa.

Compressa a forma di capsula di colore da bianco a biancastro, di circa 12,7 mm x 6,4 mm, con inciso "A70" da un lato e "5600" dall'altro lato della compressa.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA 70 mg/2800 UI compresse è indicato per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale in donne a rischio di carenza di vitamina D.

ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA 70 mg/2800 UI compresse riduce il rischio di fratture vertebrali e dell'anca.

ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA 70 mg/5600 UI compresse è indicato per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale in donne che non sono in trattamento con integratori di vitamina D e sono a rischio di carenza di vitamina D.

ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA 70 mg/5600 UI compresse riduce il rischio di fratture vertebrali e dell'anca.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose raccomandata è di una compressa di ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA in

monosomministrazione settimanale.

I pazienti devono essere informati che in caso di mancata assunzione della dose di ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA, devono assumere una compressa al mattino successivo al giorno in cui se ne sono accorti. Non si devono prendere due compresse lo stesso giorno ma si deve ricominciare ad assumere una compressa una volta a settimana, nel giorno prescelto come stabilito in precedenza.

A causa della natura del processo patologico dell'osteoporosi, ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA deve essere utilizzato come terapia a lungo termine.

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

#### Dosaggio 70 mg/2800 UI

I pazienti devono assumere integratori di calcio se l'apporto con la dieta non è adeguato (vedere paragrafo 4.4). Su base individuale, deve essere presa in considerazione un'ulteriore integrazione con vitamina D che tenga conto di tutti gli apporti giornalieri di vitamina D assunti con gli integratori vitaminici e dietetici. L'equivalenza tra l'assunzione settimanale di 2800 UI di vitamina D<sub>3</sub> contenuta in ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA e l'assunzione giornaliera di 400 UI di vitamina D non è stata studiata.

#### Dosaggio 70 mg/5600 UI

I pazienti devono assumere integratori di calcio se l'apporto con la dieta non è adeguato (vedere paragrafo 4.4). L'equivalenza tra l'assunzione settimanale di 5600 UI di vitamina D<sub>3</sub> contenuta in ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA e l'assunzione giornaliera di 800 UI di vitamina D non è stata studiata.

#### *Popolazione anziana:*

Negli studi clinici non è stata dimostrata nessuna differenza legata all'età nei profili di efficacia o di sicurezza dell'alendronato. Non è pertanto necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

#### *Pazienti con compromissione renale:*

ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA non è raccomandato in pazienti con compromissione renale quando la clearance della creatinina è minore di 35 ml/min, in quanto non vi sono esperienze in merito. Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti con una clearance della creatinina maggiore di 35 ml/min.

#### *Popolazione pediatrica:*

La sicurezza e l'efficacia di ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA non è stata stabilita nei bambini di età inferiore a 18 anni. ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 18 anni in quanto non vi sono dati disponibili per l'associazione di acido alendronico e colecalciferolo. I dati attualmente disponibili per l'acido alendronico nella popolazione pediatrica sono descritti nel paragrafo 5.1.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Per ottenere un adeguato assorbimento dell'alendronato:

ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA deve essere assunto solo con acqua di rubinetto (non acqua minerale) almeno 30 minuti prima di qualsiasi alimento, bevanda o medicinale (inclusi antiacidi, integratori di calcio e vitamine) della giornata. È probabile che altre bevande (inclusa l'acqua minerale),

alimenti ed alcuni medicinali riducono l'assorbimento di alendronato (vedere paragrafo 4.5 e paragrafo 4.8).

Le seguenti istruzioni devono essere seguite esattamente per minimizzare il rischio di irritazione esofagea e delle reazioni avverse correlate (vedere paragrafo 4.4):

- ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA deve essere deglutito con un bicchiere colmo d'acqua (non meno di 200 ml) solo dopo essersi alzati dal letto per iniziare la giornata.
- Il paziente deve deglutire ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA solo intero. Il paziente non deve frantumare, masticare o sciogliere in bocca la compressa a causa del rischio potenziale che si verifichino ulcerazioni orofaringee.
- Il paziente non deve distendersi per almeno 30 minuti dopo aver assunto ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA fintanto che non abbia mangiato qualcosa.
- ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA non deve essere assunto al momento di coricarsi o prima di alzarsi dal letto all'inizio della giornata.

### 4.3 Controindicazioni

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

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### *Alendronato*

#### *Reazioni avverse del tratto gastrointestinale superiore*

L'alendronato può causare irritazione locale della mucosa del tratto gastrointestinale superiore. A causa del potenziale peggioramento della patologia di base, si deve agire con cautela nel somministrare l'alendronato a pazienti con patologie attive a livello del tratto gastrointestinale superiore, quali disfagia, patologie esofagee, gastrite, duodenite, ulcere o con storia recente (entro l'anno precedente) di patologie gastrointestinali importanti quali ulcera peptica, sanguinamento gastrointestinale attivo o chirurgia del tratto gastrointestinale superiore esclusa la piloroplastica (vedere paragrafo 4.3). In pazienti con esofago di Barrett già noto, i medici prescrittori devono valutare i benefici ed i rischi potenziali dell'alendronato su base individuale.

In pazienti in trattamento con alendronato sono state riportate reazioni a carico dell'esofago (alcune gravi e con necessità di ospedalizzazione) quali esofagite, ulcere esofagee ed erosioni esofagee, raramente seguite da stenosi esofagee. I medici devono, pertanto, fare attenzione alla comparsa di qualsiasi segno o sintomo che indichi una possibile reazione esofagea ed avvisare il paziente di interrompere l'alendronato e rivolgersi ad un medico nel caso si verifichino sintomi di irritazione esofagea quali disfagia, odinofagia, dolore retrosternale, insorgenza o peggioramento di pirosi (vedere paragrafo 4.8).

Il rischio di reazioni avverse gravi a livello esofageo sembra essere maggiore nei pazienti che non assumono l'alendronato in maniera appropriata e/o che continuano ad assumere l'alendronato dopo lo sviluppo di sintomi riferibili ad irritazione esofagea. È molto importante che il paziente conosca e comprenda bene le modalità di assunzione del farmaco (vedere paragrafo 4.2). Il paziente deve essere informato che, se non vengono seguite queste precauzioni, può aumentare il rischio di problemi esofagei.

Mentre in ampi studi clinici con alendronato non è stato osservato un aumento del rischio, sono stati segnalati (dopo l'entrata in commercio del farmaco) rari casi di ulcere gastriche e duodenali, alcuni dei quali gravi ed associati a complicanze (vedere paragrafo 4.8).

#### *Osteonecrosi della mandibola/mascella*

L'osteonecrosi della mandibola/mascella, generalmente associata ad estrazione dentale e/o ad infezione locale (inclusa l'osteomielite), è stata riportata in pazienti oncologici 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 bisfosfonati orali.

Quando si valuta il rischio dell'individuo di sviluppare osteonecrosi della mandibola/mascella devono essere presi in considerazione i seguenti fattori di rischio:

- potenza del bisfosfonato (massima per l'acido zoledronico), via di somministrazione (vedere sopra) e dose cumulativa
- cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, inibitori dell'angiogenesi, fumo
- un'anamnesi di malattia odontoiatrica, scarsa igiene orale, malattia periodontale, procedure odontoiatriche invasive e protesi dentarie con scarsa aderenza.

Prima di iniziare il trattamento con i bisfosfonati orali in pazienti in condizione di scarsa salute dei denti, deve essere presa in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure odontoiatriche preventive.

Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure odontoiatriche invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato un'osteonecrosi della mandibola/mascella durante la terapia con bisfosfonati, la chirurgia odontoiatrica può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di procedure odontoiatriche non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione del trattamento con i bisfosfonati 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 beneficio/rischio.

Durante il trattamento con i bisfosfonati, tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, a sottoporsi a periodici controlli odontoiatrici e a segnalare qualsiasi tipo di sintomo orale quale 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 trattati con bisfosfonati sono stati riportati dolori ossei, articolari e/o muscolari. Nell'esperienza post-marketing questi sintomi sono stati raramente gravi e/o hanno causato disabilità (vedere paragrafo 4.8). I tempi di esordio dei sintomi sono risultati variabili da un giorno a diversi mesi dall'inizio del trattamento. Nella maggior parte dei pazienti l'interruzione del trattamento ha dato luogo ad un sollievo dai sintomi. A seguito di una nuova somministrazione dello stesso farmaco o di un altro bisfosfonato, un sottogruppo di pazienti ha avuto una ricomparsa dei sintomi.

#### *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 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. 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, ai pazienti deve essere consigliato 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.

#### *Compromissione renale*

L'uso di ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA non è raccomandato in pazienti con compromissione renale quando la clearance della creatinina è minore di 35 ml/min (vedere paragrafo 4.2).

#### *Osso e metabolismo minerale*

Si devono considerare con attenzione cause di osteoporosi diverse dalla carenza di estrogeni e dall'età.

L'ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare la terapia con ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA (vedere paragrafo 4.3). Anche altri disordini del metabolismo minerale (come una carenza di vitamina D e ipoparatiroidismo) devono essere trattati adeguatamente prima di iniziare la terapia con ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA. Il contenuto di vitamina D in ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA non è adatto a correggere la carenza di vitamina D. In pazienti affetti da queste condizioni cliniche deve essere effettuato il monitoraggio dei livelli del calcio sierico e dei sintomi di ipocalcemia nel corso del trattamento con ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA.

A causa dell'effetto positivo dell'alendronato sull'incremento della mineralizzazione dell'osso, possono verificarsi diminuzioni dei livelli sierici del calcio e dei fosfati, specialmente nei pazienti che assumono glucocorticoidi nei quali l'assorbimento del calcio può essere ridotto. Tali diminuzioni sono di solito limitate ed asintomatiche. Vi sono state, tuttavia, rare segnalazioni di ipocalcemia sintomatica, occasionalmente gravi e spesso a carico di pazienti con condizioni predisponenti (es.: ipoparatiroidismo, deficit di vitamina D e malassorbimento del calcio) (vedere paragrafo 4.8).

#### *Colecalciferolo*

La vitamina D<sub>3</sub> può aumentare l'entità di ipercalcemia e/o ipercalciuria in caso di somministrazione a pazienti affetti da patologie associate con sovrapproduzione irregolare di calcitriolo (per es. leucemia, linfoma, sarcoidosi). In questi pazienti devono essere monitorati il calcio sierico ed urinario.

I pazienti affetti da malassorbimento possono non assorbire adeguatamente la vitamina D<sub>3</sub>.

#### *Eccipienti*

Questo farmaco contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

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

#### *Alendronato*

È probabile che cibo e bevande (inclusa l'acqua minerale), integratori di calcio, antiacidi e altri farmaci per somministrazione orale, se assunti contemporaneamente all'alendronato, interferiscano con l'assorbimento di quest'ultimo. Di conseguenza, i pazienti devono lasciare trascorrere almeno 30 minuti dall'assunzione dell'alendronato prima dell'assunzione orale di qualsiasi altro farmaco (vedere i paragrafi 4.2 e 5.2).

Poiché l'uso dei Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) è associato con irritazione gastrointestinale, si deve usare cautela durante il trattamento concomitante con alendronato.

#### *Colecalciferolo*

Olestra, gli oli minerali, orlistat e gli agenti sequestranti gli acidi biliari (es. colestiramina, colestipolo) possono ostacolare l'assorbimento di vitamina D. Gli anticonvulsivanti, la cimetidina e le tiazidi possono incrementare il catabolismo della vitamina D. Ulteriori integratori di vitamina D possono essere presi in considerazione su base individuale.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA deve essere utilizzato unicamente nelle donne in post-menopausa e, pertanto, non deve essere utilizzato durante la gravidanza o l'allattamento.

##### *Gravidanza*

I dati relativi all'uso di alendronato in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). L'alendronato ha causato distocia dovuta all'ipocalcemia nei ratti in gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Studi sugli animali hanno mostrato ipercalcemia e tossicità riproduttiva con alti dosaggi di vitamina D (vedere paragrafo 5.3). ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA non deve essere usato in gravidanza.

##### *Allattamento*

Non è noto se alendronato/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'alendronato non deve essere utilizzato durante l'allattamento. Il colecalciferolo ed alcuni dei suoi metaboliti attivi passano nel latte materno.

##### *Fertilità*

I bisfosfonati sono incorporati nella matrice dell'osso, dalla quale sono gradualmente rilasciati nell'arco di anni. Il quantitativo di bisfosfonati 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 bisfosfonato (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 rimane incinta dopo aver completato un ciclo di terapia con bisfosfonato. Non è stato studiato l'impatto sul rischio di variabili quali il tempo che intercorre tra la cessazione della terapia con bisfosfonato e il concepimento, il tipo di bisfosfonato usato e la via di somministrazione (via endovenosa rispetto alla via orale).

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

ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA può alterare moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari in pazienti che manifestano alcune reazioni avverse (per esempio offuscamento della vista, capogiro e grave dolore osseo, muscolare o articolare (vedere paragrafo 4.8)).

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### *Riassunto del profilo di sicurezza*

Le reazioni avverse riportate più comunemente sono le reazioni avverse del tratto gastrointestinale superiore che comprendono dolore addominale, dispepsia, ulcera esofagea, disfagia, distensione addominale e rigurgito acido (> 1 %).

##### *Tabella delle reazioni avverse*

Le seguenti reazioni avverse provengono dagli studi clinici e/o dall'uso di alendronato dopo la sua immissione in commercio.

Con l'associazione di alendronato e colecalciferolo non è stata identificata alcuna ulteriore reazione avversa.

Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ )

<b>Disturbi del sistema immunitario:</b>	Raro	reazioni di ipersensibilità inclusi orticaria e angioedema
<b>Disturbi del metabolismo e della</b>	Raro	ipocalcemia sintomatica, spesso in associazione con condizioni

<b>nutrizione:</b>		predisponenti <sup>1</sup>
<b>Patologie del sistema nervoso:</b>	<i>Comune</i>	cefalea, capogiro <sup>2</sup>
	<i>Non comune</i>	disgeusia <sup>2</sup>
<b>Patologie dell'occhio:</b>	<i>Non comune</i>	infiammazione dell'occhio (uveite, sclerite, o episclerite)
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto:</b>	<i>Comune</i>	vertigine <sup>2</sup>
	<i>Molto raro</i>	osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati).
<b>Patologie gastrointestinali:</b>	<i>Comune</i>	dolore addominale, dispepsia, stipsi, diarrea, flatulenza, ulcera esofagea <sup>3</sup> , disfagia <sup>3</sup> , distensione dell'addome, rigurgito acido
	<i>Non comune</i>	nausea, vomito, gastrite, esofagite <sup>3</sup> , erosioni esofagee <sup>3</sup> , melena <sup>2</sup>
	<i>Raro</i>	restringimento esofageo <sup>3</sup> , ulcerazione orofaringea <sup>3</sup> , SUP (Sanguinamento, Ulcere, Perforazione) del tratto gastrointestinale superiore <sup>1</sup>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	<i>Comune</i>	alopecia <sup>2</sup> , prurito <sup>2</sup>
	<i>Non comune</i>	eruzione cutanea, eritema
	<i>Raro</i>	eruzione cutanea con fotosensibilità, reazioni cutanee gravi inclusa la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi tossica epidermica <sup>4</sup>
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</b>	<i>Molto comune</i>	dolore muscoloscheletrico (osseo, muscolare o articolare) che talvolta è grave <sup>1,2</sup>
	<i>Comune</i>	tumefazione articolare <sup>1</sup>
	<i>Raro</i>	osteonecrosi della mandibola/mascella <sup>1,4</sup> , fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati)
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</b>	<i>Comune</i>	astenia <sup>2</sup> , edema periferico <sup>2</sup>
	<i>Non comune</i>	sintomi transitori come da risposta della fase acuta (mialgia, malessere e raramente febbre), tipicamente associati all'inizio del trattamento <sup>2</sup>
<sup>1</sup> Vedere paragrafo 4.4 <sup>2</sup> La frequenza negli studi clinici è stata simile sia nel gruppo trattato con farmaco che in quello trattato con placebo. <sup>3</sup> Vedere paragrafi 4.2 e 4.4 <sup>4</sup> Questa reazione avversa è stata identificata tramite il monitoraggio		

<i>post-marketing. La frequenza di “raro” è stata stimata in base a studi clinici rilevanti.</i>	
--	--

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

### Alendronato

#### *Sintomi*

L'ipocalcemia, l'ipofosfatemia e le reazioni avverse del tratto gastrointestinale superiore, quali disturbi gastrici, pirosi gastrica, esofagite, gastrite o ulcera, possono essere la conseguenza di un sovradosaggio orale.

#### *Gestione*

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento di un sovradosaggio con alendronato. In caso di sovradosaggio con ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA, somministrare latte o antiacidi che si legano all'alendronato. A causa del rischio di irritazione esofagea, non indurre il vomito e tenere il paziente rigorosamente con il busto eretto.

### Colecalciferolo

Non è stata documentata tossicità da vitamina D nel corso della terapia cronica in adulti generalmente sani ad un dosaggio inferiore a 10.000 UI/die. In uno studio clinico su persone adulte sane, un dosaggio giornaliero di 4000 UI di vitamina D<sub>3</sub> per un periodo fino a cinque mesi non è stato associato a ipercalcemia o ipercalcemia.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per il trattamento delle malattie dell'osso, Bisfosfonati, associazioni, Codice ATC: M05BB03

ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA è un farmaco in compressa contenente un'associazione di due principi attivi sodio alendronato monoidrato e colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>).

#### Meccanismo d'azione

##### *Alendronato*

Il sodio alendronato è un bisfosfonato che agisce come un inibitore specifico del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti, senza effetto diretto sulla formazione dell'osso. Studi preclinici hanno mostrato che l'alendronato si localizza in maniera preferenziale nei siti di riassorbimento attivo. Viene inibita l'attività, ma il reclutamento e l'adesione degli osteoclasti non sono alterati. Il tessuto osseo formatosi durante il trattamento con l'alendronato è qualitativamente normale.

##### *Colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>)*

La vitamina D<sub>3</sub> viene prodotta nella cute attraverso la conversione del 7-deidrocolesterolo a vitamina D<sub>3</sub> mediante la luce ultravioletta. In assenza di una adeguata esposizione alla luce solare, la vitamina D<sub>3</sub> è un



elemento nutritivo essenziale. La vitamina D<sub>3</sub> viene convertita a 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> nel fegato ed immagazzinata fino a quando necessario. La conversione nel rene ad 1,25-diidrossivitamina D<sub>3</sub> (calcitriolo), la forma attiva dell'ormone che mobilizza il calcio, è strettamente regolata. L'attività principale della 1,25-diidrossivitamina D<sub>3</sub> è quella di aumentare l'assorbimento sia del calcio che del fosfato a livello intestinale e di regolare il calcio sierico, l'escrezione del calcio e del fosfato renale, la formazione dell'osso ed il riassorbimento osseo.

La vitamina D<sub>3</sub> è necessaria per la normale formazione dell'osso. L'insufficienza di vitamina D ha luogo quando sia l'esposizione alla luce solare che l'assunzione con la dieta sono inadeguate. L'insufficienza è associata con un bilancio negativo del calcio, perdita ossea ed un aumentato rischio di frattura scheletrica. In casi gravi, la carenza dà luogo ad iperparatiroidismo secondario, ipofosfatemia, debolezza muscolare prossimale ed osteomalacia, aumentando così il rischio di cadute e di fratture nelle persone affette da osteoporosi. Gli integratori di vitamina D riducono questi rischi e le loro conseguenze.

L'osteoporosi viene definita come valore della densità minerale ossea (DMO) del rachide o dell'anca inferiore di 2,5 deviazioni standard (DS) rispetto al valore medio di una popolazione giovane normale, o come anamnesi di frattura patologica, indipendentemente dalla DMO.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### *Studi su alendronato/vitamina D<sub>3</sub>*

L'effetto di *Alendronato/vitamina D<sub>3</sub>* a più basso dosaggio (alendronato 70 mg/vitamina D<sub>3</sub> 2800 UI) sui parametri relativi alla vitamina D è stato dimostrato in uno studio multinazionale di 15 settimane che ha arruolato 682 donne in post-menopausa affette da osteoporosi (25-idrossivitamina D sierica al basale: media 56 nmol/l [22,3 ng/ml]; intervallo 22,5-225 nmol/l [9-90 ng/ml]). Le pazienti sono state trattate con la formulazione a minore dosaggio (70 mg/2800 UI) di *Alendronato/vitamina D<sub>3</sub>* (n=350) o con FOSAMAX (alendronato) 70 mg (n=332) una volta a settimana; sono stati proibiti ulteriori integratori di vitamina D. Dopo 15 settimane di trattamento i livelli medi di 25-idrossivitamina D sierica sono risultati significativamente superiori (26 %) nel gruppo *Alendronato/vitamina D<sub>3</sub>* (70 mg/2800 UI) (56 nmol/l [23 ng/ml]) rispetto al gruppo trattato con alendronato da solo (46 nmol/l [18,2 ng/ml]). Fino a tutta la settimana 15, la percentuale di pazienti con carenza di vitamina D (25-idrossivitamina D sierica < 37,5 nmol/l [ $< 15$  ng/ml]) è stata significativamente ridotta del 62,5 % con *Alendronato/vitamina D<sub>3</sub>* (70 mg/2800 UI) vs alendronato da solo (12 % vs 32 %, rispettivamente). La percentuale di pazienti con deficit di vitamina D (25-idrossivitamina D sierica < 22,5 nmol/l [ $< 9$  ng/ml]) è stata significativamente ridotta del 92 % con *Alendronato/vitamina D<sub>3</sub>* (70 mg/2800 UI) vs. alendronato da solo (1 % vs 13 %, rispettivamente). In questo studio, i livelli medi di 25-idrossivitamina D nei pazienti con insufficienza di vitamina D al basale (25-idrossivitamina D, da 22,5 a 37,5 nmol/l [da 9 a <15 ng/ml]) sono aumentati da 30 nmol/l (12,1 ng/ml) a 40 nmol/l (15,9 ng/ml) alla settimana 15 nel gruppo *Alendronato/vitamina D<sub>3</sub>* (70 mg/2800 UI) (n=75) e sono diminuiti da 30 nmol/l (12,0 ng/ml) al basale a 26 nmol/l (10,4 ng/ml) alla settimana 15 nel gruppo trattato con alendronato da solo (n=70). Tra i gruppi di trattamento non vi sono state differenze nel contenuto sierico medio di calcio, fosfato, o calcio urinario nelle 24 ore.

##### *Studi su alendronato*

L'equivalenza terapeutica di alendronato 70 mg in monosomministrazione settimanale (n=519) e alendronato 10 mg/die (n=370) è stata dimostrata in uno studio multicentrico di un anno su donne in post-menopausa con osteoporosi. Gli aumenti medi di DMO dal basale a livello del tratto lombare del rachide ad un anno sono stati del 5,1 % (95 % IC 4,8, 5,4 %) nel gruppo trattato con 70 mg in monosomministrazione settimanale e del 5,4 % (95 % IC 5,0, 5,8 %) nel gruppo trattato con 10 mg/die. Gli aumenti medi della DMO sono stati del 2,3 % e del 2,9 % a livello del collo del femore e del 2,9 % e 3,1 % in tutta l'anca, rispettivamente per i gruppi trattati con 70 mg in monosomministrazione settimanale e 10 mg una volta al giorno. I due gruppi sono risultati simili anche riguardo agli incrementi di DMO in altri distretti ossei.

Gli effetti dell'alendronato sulla massa ossea e sull'incidenza di fratture nelle donne in post-menopausa sono stati esaminati in due studi iniziali sull'efficacia, di disegno identico (n=994) e nel *Fracture Intervention Trial* (FIT: n=6.459).

Negli studi iniziali sull'efficacia, gli aumenti medi della DMO con alendronato 10 mg/die confrontati con il placebo a tre anni sono stati dell'8,8 %, 5,9 % e 7,8 % a livello, rispettivamente, del rachide, del collo del femore e del trocantere. Anche la DMO dell'organismo *in toto* è aumentata in maniera significativa. C'è stata una riduzione del 48 % (alendronato 3,2 % vs placebo 6,2 %) nella proporzione di pazienti trattati con alendronato con una o più fratture vertebrali rispetto a quelli trattati con il placebo. Nell'estensione a due anni di questi studi, la DMO ha continuato ad aumentare a livello del rachide e del trocantere e si è mantenuta stabile a livello del collo del femore e dell'organismo *in toto*.

Il FIT è costituito da due studi controllati con placebo su alendronato una volta al giorno (5 mg al giorno per due anni e 10 mg al giorno per uno o due ulteriori anni):

- FIT 1: uno studio a tre anni su 2.027 pazienti con almeno una frattura vertebrale (da compressione) al basale. In questo studio, l'assunzione giornaliera di alendronato ha ridotto l'incidenza di  $\geq 1$  nuova frattura vertebrale del 47 % (alendronato 7,9 % vs placebo 15,0 %). È stata inoltre rilevata una riduzione statisticamente significativa nell'incidenza di fratture dell'anca (1,1 % vs 2,2 %, una riduzione del 51 %).
- FIT 2: uno studio a quattro anni su 4.432 pazienti con ridotta massa ossea ma senza fratture vertebrali al basale. In questo studio è stata osservata una differenza significativa nell'analisi del sottogruppo di donne con osteoporosi (37 % della popolazione globale dello studio, con osteoporosi secondo la definizione di cui sopra) nell'incidenza di fratture dell'anca (alendronato 1,0 % vs placebo 2,2 %, una riduzione del 56 %) e nell'incidenza di  $\geq 1$  frattura vertebrale (2,9 % vs 5,8 %, una riduzione del 50 %).

#### *Dati di laboratorio*

Negli studi clinici, sono state riportate riduzioni asintomatiche, lievi e transitorie del calcio e del fosfato sierici rispettivamente nel 18 % e nel 10 % circa dei pazienti trattati con alendronato 10 mg/die rispetto a 12 % e 3 % circa di quelli trattati con placebo. Tuttavia, le incidenze delle riduzioni del calcio sierico fino a valori  $< 8,0$  mg/dl (2,0 mmol/l) e del fosfato sierico fino a valori di  $\leq 2,0$  mg/dl (0,65 mmol/l) rilevate nei due gruppi di trattamento sono risultate simili.

#### Popolazione pediatrica

Il sodio alendronato è stato studiato in un piccolo numero di pazienti di età inferiore a 18 anni con osteogenesi imperfetta. I risultati non sono sufficienti per supportare l'uso del sodio alendronato in pazienti pediatrici con osteogenesi imperfetta.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### *Alendronato*

#### Assorbimento

Rispetto ad una dose di riferimento somministrata per via endovenosa, la biodisponibilità orale media dell'alendronato nelle donne è stata dello 0,64 % per dosi da 5 mg a 70 mg, somministrate dopo il digiuno notturno e 2 ore prima di una colazione standardizzata. Allo stesso modo, la biodisponibilità si è ridotta a circa lo 0,46 % e lo 0,39 % quando l'alendronato è stato somministrato un'ora o mezz'ora prima di una colazione standardizzata. Negli studi sull'osteoporosi, l'alendronato è risultato efficace quando è stato somministrato almeno 30 minuti prima del primo alimento o della prima bevanda della giornata.

L'alendronato contenuto nella compressa di associazione di ALENDRONATO E COLECALCIFEROLO TEVA ITALIA (70 mg/2800 UI/70 mg/5600 UI) è bioequivalente ad una compressa di alendronato 70 mg.

La biodisponibilità è stata trascurabile quando l'alendronato è stato somministrato con, o entro le due ore da, una colazione standardizzata. La somministrazione concomitante di caffè o succo di arancia con alendronato ne ha ridotto la biodisponibilità di circa il 60 %.

In soggetti sani, il prednisone somministrato per via orale (20 mg tre volte al giorno per cinque giorni) non ha prodotto cambiamenti clinicamente rilevanti nella biodisponibilità orale dell'alendronato (un incremento medio dal 20 % al 44 %).

#### Distribuzione

Studi sul ratto mostrano che, in seguito alla somministrazione endovenosa di 1 mg/kg, l'alendronato, inizialmente distribuito nei tessuti molli, viene rapidamente ridistribuito a livello osseo o escreto nelle urine. Nell'uomo, il volume medio di distribuzione allo *steady state*, esclusivo dell'osso, è almeno di 28 litri. Le concentrazioni plasmatiche dell'alendronato in seguito a dosi orali terapeutiche sono troppo basse per essere rilevate analiticamente (<5 ng/ml). Nell'uomo, il legame con le proteine plasmatiche è di circa il 78 %.

#### Biotrasformazione

Sia nell'uomo che nell'animale non vi è evidenza che l'alendronato venga metabolizzato.

#### Eliminazione

In seguito a una singola dose endovenosa di alendronato marcato con <sup>14</sup>C, circa il 50 % della radioattività è stata escreta nelle urine entro 72 ore e non è stata riscontrata radioattività, se non minima, nelle feci. Dopo una singola somministrazione endovenosa di 10 mg, la *clearance* renale dell'alendronato è stata 71 ml/min e la *clearance* sistemica non ha superato i 200 ml/min. Le concentrazioni plasmatiche si sono ridotte di oltre il 95 % entro 6 ore dalla somministrazione endovenosa. È stato stimato che l'emivita terminale nell'uomo superi i dieci anni, riflettendo il rilascio dell'alendronato dallo scheletro. Nel ratto l'escrezione renale di alendronato non avviene mediante sistemi di trasporto acido - base e, di conseguenza, non si prevede che nell'uomo interferisca a questo livello con l'escrezione di altri farmaci.

#### Colecalciferolo

#### Assorbimento

In adulti sani (di entrambi i sessi), a seguito della somministrazione di *Alendronato/vitamina D<sub>3</sub>* al mattino a digiuno e due ore prima di un pasto, l'area media sotto la curva concentrazione sierica-tempo (AUC<sub>0-120h</sub>) per la vitamina D<sub>3</sub> (non aggiustata per i livelli di vitamina D<sub>3</sub> endogena) è risultata di 296,4 ng•h/ml. La massima concentrazione sierica media (C<sub>max</sub>) di vitamina D<sub>3</sub> è stata di 5,9 ng/ml, e il tempo mediano richiesto per raggiungere la massima concentrazione sierica (T<sub>max</sub>) è stato di 12 ore.

La biodisponibilità delle 2800 UI di vitamina D<sub>3</sub> in *Alendronato/vitamina D<sub>3</sub>* è simile alle 2800 UI di vitamina D<sub>3</sub> somministrata da sola.

In adulti sani (di entrambi i sessi), a seguito della somministrazione di *Alendronato/vitamina D<sub>3</sub>* 70 mg/5600 UI al mattino a digiuno e due ore prima di un pasto, l'area media sotto la curva concentrazione sierica-tempo (AUC<sub>0-80h</sub>) per la vitamina D<sub>3</sub> (non aggiustata per i livelli di vitamina D<sub>3</sub> endogena) è risultata di 490,2 ng•h/ml. La massima concentrazione sierica media (C<sub>max</sub>) di vitamina D<sub>3</sub> è stata di 12,2 ng/ml, e il tempo mediano richiesto per raggiungere la massima concentrazione sierica (T<sub>max</sub>) è stato di 10,6 ore. La biodisponibilità delle 5600 UI di vitamina D<sub>3</sub> in *Alendronato/vitamina D<sub>3</sub>* è simile alle 5600 UI di vitamina D<sub>3</sub> somministrata da sola.

#### Distribuzione

Dopo l'assorbimento, la vitamina D<sub>3</sub> entra nel circolo ematico, veicolata dai chilomicroni. La vitamina D<sub>3</sub> viene rapidamente distribuita per lo più nel fegato, dove viene metabolizzata a 25- idrossivitamina D<sub>3</sub>, la principale forma di riserva. Quantità più trascurabili vengono distribuite ai tessuti adiposo e muscolare ed immagazzinate in questi siti come vitamina D<sub>3</sub> per un successivo rilascio nella circolazione. La vitamina D<sub>3</sub> circolante è legata alla proteina legante la vitamina D.

#### Biotrasformazione

La vitamina D<sub>3</sub> viene rapidamente metabolizzata per idrossilazione nel fegato a 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>, e successivamente metabolizzata nel rene a 1,25-diidrossivitamina D<sub>3</sub>, che è la forma biologicamente attiva.

Un'ulteriore idrossilazione ha luogo prima dell'eliminazione. Una piccola percentuale di vitamina D<sub>3</sub> va incontro a glucuronidazione prima di essere eliminata.

#### Eliminazione

Quando la vitamina D<sub>3</sub> radioattiva è stata somministrata a persone sane, l'escrezione urinaria media di radioattività dopo 48 ore è risultata del 2,4 %, e l'escrezione fecale media di radioattività dopo 4 giorni è risultata del 4,9 %. In entrambi i casi, la radioattività escreta è risultata derivare quasi esclusivamente dai metaboliti della molecola originaria. L'emivita media della vitamina D<sub>3</sub> sierica dopo una dose orale di Alendronato/vitamina D<sub>3</sub> (70 mg/2800 UI/70 mg/5600 UI) è di circa 24 ore.

#### Compromissione renale

Gli studi preclinici mostrano che l'alendronato che non si deposita nell'osso è rapidamente escreto nelle urine. Negli animali, in seguito a somministrazione endovenosa cronica di dosi cumulative fino a 35 mg/kg, non è stata rilevata evidenza di saturazione della captazione da parte del tessuto osseo. Sebbene non siano disponibili informazioni cliniche, è probabile che, come nell'animale, l'eliminazione dell'alendronato per via renale sia ridotta in pazienti con funzione renale compromessa. Di conseguenza, si potrebbe prevedere un accumulo leggermente superiore di alendronato a livello osseo in pazienti con funzione renale compromessa (vedere paragrafo 4.2).

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

Non sono stati condotti studi non clinici con l'associazione di alendronato e colecalciferolo.

#### Alendronato

Sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogeno, i dati non clinici non indicano rischi specifici per l'uomo. Studi condotti sui ratti hanno mostrato che il trattamento con alendronato durante la gravidanza è associato a distocia legata a ipocalcemia nelle madri durante il parto. Negli studi, i ratti ai quali sono state somministrate le dosi più alte hanno mostrato una maggiore incidenza di ossificazione fetale incompleta. Non è nota la rilevanza di tali reperti per l'uomo.

#### Colecalciferolo

A dosaggi molto superiori al range terapeutico, in studi animali è stata osservata tossicità riproduttiva.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Mannitolo (E421)  
Cellulosa microcristallina  
Silice, colloidale anidra  
Magnesio stearato

#### Composizione del pellet:

Saccarosio  
Cellulosa microcristallina  
Copovidone  
Butilidrossitoluene (BHT)  
Trigliceridi a catena media

#### Pellet rivestito con film: Opadry II 85F18378

Polivinilalcol – parzialmente idrolizzato  
Titanio diossido (E171)

Macrogol 3350  
Talco

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di Validità**

2 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Blister in OPA/Al/PVC - Al in scatole contenenti 4, 4 x1, 4 (confezione calendario), 12, 12 (confezione calendario), 16, 24 o 28 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento

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

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

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

044405013 - "70 mg/2800 U.I. compresse" 4 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
044405025 - "70 mg /2800 U.I. compresse" 4 x 1 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
044405037 - "70 mg /2800 U.I. compresse" 4 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al con calendario  
044405049 - "70 mg /2800 U.I. compresse" 12 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
044405052 - "70 mg /2800 U.I. compresse" 12 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al con calendario  
044405064 - "70 mg /2800 U.I. compresse" 16 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
044405076 - "70 mg /2800 U.I. compresse" 24 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
044405088 - "70 mg /2800 U.I. compresse" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
044405090 - "70 mg /5600 U.I. compresse" 4 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
044405102 - "70 mg /5600 U.I. compresse" 4 x 1 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
044405114 - "70 mg /5600 U.I. compresse" 4 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al con calendario  
044405126 - "70 mg /5600 U.I. compresse" 12 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
044405138 - "70 mg /5600 U.I. compresse" 12 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al con calendario  
044405140 - "70 mg /5600 U.I. compresse" 16 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
044405153 - "70 mg /5600 U.I. compresse" 24 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
044405165 - "70 mg /5600 U.I. compresse" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

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

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco