

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

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

Alendronato Sandoz Gmbh 70 mg compresse rivestite con film

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

Ogni compressa rivestita con film contiene 70 mg di acido alendronico (come sodio triidrato)

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film rotonde, bianche, biconvesse, con la scritta "ALN 70" impressa su un lato, con un diametro di circa 10 mm.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Alendronato Sandoz Gmbh è indicato per gli adulti nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale.

Alendronato riduce il rischio di fratture vertebrali e dell'anca.

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

Posologia

La dose raccomandata è 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 in ogni singolo paziente periodicamente in funzione dei benefici e rischi potenziali di alendronato, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

I pazienti devono assumere integratori di calcio e di vitamina D, se la loro dieta non è adeguata (vedere paragrafo 4.4).

#### *Anziani*

Negli studi clinici non è stata dimostrata alcuna differenza dovuta all'età nei profili di efficacia o di sicurezza di alendronato. Nei pazienti anziani non è pertanto necessario alcun aggiustamento della dose.

#### *Danno renale*

Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti con una clearance di creatinina maggiore di 35 ml/min. L'alendronato non è raccomandato in

pazienti con insufficienza renale quando la clearance di creatinina è minore di 35 ml/min, in quanto non vi sono esperienze in proposito.

#### *Compromissione epatica*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

#### *Popolazione pediatrica*

L'alendronato di sodio non è raccomandato per l'uso nei bambini e adolescenti sotto 18 anni poiché i dati sulla sicurezza e l'efficacia in condizioni associate all'osteoporosi pediatrica non sono sufficienti (vedere anche il paragrafo 5.1).

Non è stato studiato Alendronato Sandoz GmbH nel trattamento dell'osteoporosi indotta dai glucocorticoidi.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

#### *Per ottenere un adeguato assorbimento di alendronato*

Alendronato Sandoz GmbH deve essere assunto a stomaco vuoto al mattino, subito dopo essersi alzati, solo con acqua di rubinetto, almeno 30 minuti prima di qualsiasi alimento, bevanda o eventuale altro farmaco. È probabile che altre bevande (inclusa l'acqua minerale), alimenti e alcuni farmaci riducano l'assorbimento di alendronato (vedere paragrafo 4.5).

*Per agevolare l'assunzione e ridurre quindi il rischio di irritazione/effetti indesiderati localmente e nell'esofago (vedere paragrafo 4.4):*

- Alendronato Sandoz GmbH deve essere deglutito solo dopo essersi alzati dal letto per iniziare la giornata, con un bicchiere pieno d'acqua (non meno di 200 ml).
- La compressa di Alendronato Sandoz GmbH deve essere inghiottita intera e non deve essere masticata, succhiata o sciolta in bocca, a causa del rischio potenziale che si verifichino ulcerazioni orofaringee.
- Il paziente non deve distendersi fino a quando non ha consumato il primo pasto della giornata, il che deve avvenire almeno 30 minuti dopo l'assunzione della compressa.
- Il paziente non deve distendersi per almeno 30 minuti dopo aver assunto Alendronato Sandoz GmbH.
- Alendronato Sandoz GmbH 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 di stare in piedi o seduti con il busto eretto per almeno 30 minuti.
- Ipocalcemia

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

### Reazioni avverse a carico 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 alendronato a pazienti con patologie attive a livello del tratto gastrointestinale superiore, quali disfagia, patologie esofagee, gastrite, duodenite, ulcere o con anamnesi recente (entro l'anno precedente) di gravi patologie gastrointestinali, quali ulcera gastrica o sanguinamento gastrointestinale attivo o interventi di chirurgia del tubo gastrointestinale superiore, esclusa la piloroplastica (vedere paragrafo 4.3). In pazienti con accertato esofago di Barrett i medici devono valutare i benefici e i rischi potenziali di alendronato nei singoli pazienti.

In pazienti in trattamento con alendronato sono stati segnalati effetti indesiderati a carico dell'esofago (alcuni gravi e con necessità di ospedalizzazione), quali esofagite, ulcere esofagee ed erosioni esofagee, raramente seguite da stenosi esofagee. Il medico deve pertanto fare attenzione alla comparsa di qualsiasi segno o sintomo che indichi una possibile reazione esofagea. I pazienti devono essere avvertiti di interrompere l'alendronato e di chiedere assistenza medica nel caso si verificano sintomi di irritazione esofagea quali disfagia, odinofagia, dolore retrosternale e insorgenza o peggioramento della pirosi.

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 alendronato dopo lo sviluppo di sintomi imputabili a 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 istruzioni, può aumentare il rischio di problemi esofagei.

Sebbene in approfonditi studi clinici con l'alendronato non sia stato osservato un aumento del rischio, dopo l'entrata in commercio del farmaco sono stati segnalati rari casi di ulcere gastriche e duodenali, alcuni dei quali gravi e associati a complicanze.

### Osteonecrosi della mandibola/mascella

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

Quando si valuta il rischio dell'individuo di sviluppare l'osteonecrosi della mandibola devono essere valutati i seguenti fattori di rischio:

- potenza del bifosfonato (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 bifosfonati orali in pazienti in condizioni di salute dentale scadente 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 osteonecrosi della mandibola durante la terapia con bifosfonati, la chirurgia odontoiatrica può esacerbare la condizione. Per quanto riguarda i pazienti che necessitano di procedure odontoiatriche, non ci sono dati disponibili che suggeriscano che l'interruzione del trattamento con i bisfosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola. La gestione clinica di ciascun paziente deve essere programmata dal medico, basandosi sulla valutazione individuale del rapporto rischi/benefici.

Durante il trattamento con i bifosfonati, 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 a 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 bifosfonati sono stati segnalati 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 insorgenza 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 a un sollievo dai sintomi. In seguito a una nuova somministrazione dello stesso medicinale o di un altro bifosfonato, un sottogruppo di pazienti è andato incontro a una recidiva 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 con reperti di diagnostica per immagini a evidenze radiografiche di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. È stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bisfosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale.

Durante il trattamento con bisfosfonati i pazienti devono essere informati di segnalare qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e qualsiasi paziente che manifesti tali sintomi deve essere valutato per la presenza di un'incompleta frattura del femore.

#### Reazioni cutanee

Durante l'esperienza post-marketing ci sono state rare segnalazioni di reazioni cutanee gravi incluse sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica.

#### Dimenticanza della dose

I pazienti devono essere istruiti affinché, in caso di mancata assunzione della dose settimanale di Alendronato Sandoz GmbH, prendano la compressa il mattino successivo al giorno in cui se ne sono ricordati. Non devono prendere due compresse lo stesso giorno: devono piuttosto ricominciare ad assumere una compressa una volta a settimana, nel giorno prescelto, come stabilito in precedenza.

#### Danno renale

L'uso di Alendronato nei pazienti con danno renale, quando la clearance della creatinina è minore di 35 ml/min, non è raccomandato (vedere paragrafo 4.2).

#### Metabolismo minerale e dell'osso

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

Prima di iniziare la terapia con Alendronato Sandoz GmbH deve essere corretta un'eventuale ipocalcemia (vedere paragrafo 4.3). Anche altri disturbi del metabolismo minerale (come carenza di vitamina D e ipoparatiroidismo) devono essere trattati adeguatamente prima di iniziare la terapia con alendronato. Nel caso di pazienti affetti da queste condizioni cliniche, in corso di trattamento con alendronato deve essere effettuato il monitoraggio dei livelli di calcio sierico e dei sintomi di ipocalcemia.

A causa dell'effetto positivo dell'alendronato sull'incremento della mineralizzazione ossea, potrebbero verificarsi diminuzioni dei livelli sierici di calcio e fosfati soprattutto in pazienti che stanno assumendo glucocorticoidi nei quali l'assorbimento del calcio può essere ridotto. Tali diminuzioni sono in genere limitate e asintomatiche. Sono stati tuttavia riportati rari casi di ipocalcemia sintomatica, occasionalmente gravi e spesso a carico di pazienti

con condizioni predisponenti (per esempio ipoparatiroidismo, deficit di vitamina D e malassorbimento di calcio).

Pertanto è particolarmente importante assicurarsi che i pazienti che assumono glucocorticoidi beneficino di un adeguato apporto di calcio e di vitamina D.

#### **Alendronato Sandoz GmbH contiene sodio**

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

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

È probabile che, se vengono assunti contemporaneamente, cibi e bevande (inclusa l'acqua minerale), integratori di calcio, antiacidi e alcuni medicinali per somministrazione orale interferiscano con l'assorbimento di alendronato. Di conseguenza, i pazienti devono lasciare trascorrere almeno 30 minuti dall'assunzione di alendronato prima dell'assunzione orale di qualsiasi altro farmaco (vedere paragrafo 4.2).

Non si prevedono altre interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti. Negli studi clinici, ad alcuni pazienti sono stati somministrati estrogeni (per via intravaginale, transdermica od orale) in corso di trattamento con alendronato. Non sono state identificati effetti indesiderati imputabili al trattamento combinato.

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

Sebbene non siano stati condotti studi specifici di interazione, negli studi clinici l'alendronato è stato usato con una vasta gamma di medicinali comunemente prescritti senza che si manifestasse alcuna prova di interazioni clinicamente sfavorevoli.

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

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di alendronato in gravidanza sono assenti o limitati. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva.

L'alendronato somministrato durante la gravidanza nei ratti ha causato distocia associata a ipocalcemia (vedere paragrafo 5.3). L'alendronato non deve essere somministrato durante la gravidanza.

##### Allattamento

Non è noto se alendronato/ i metaboliti vengano escreti nel latte umano. Non può essere escluso un rischio nei neonati/lattanti. L'alendronato non deve essere usato dalle donne che stanno allattando al seno.

##### Fertilità

I bifosfonati sono incorporati nella matrice ossea, dalla quale sono rilasciati gradualmente nel corso di anni. La quantità di bifosfonato incorporato nell'osso di un adulto, e di conseguenza, la quantità disponibile per il rilascio nella circolazione sistemica, è direttamente correlata alla dose e alla durata dell'uso di bifosfonati (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati sul rischio fetale nell'uomo. Tuttavia, vi è un rischio teorico di danno fetale, principalmente scheletrico, se una donna rimane incinta dopo aver completato un ciclo di terapia con i bifosfonati. Non è stato studiato l'impatto di variabili quali il tempo tra l'interruzione della terapia con bifosfonati ed il concepimento, il tipo di bifosfonato usato, e la via di somministrazione (per via endovenosa rispetto orale) sul rischio fetale.

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

L'alendronato ha un'influenza trascurabile o nulla sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Tuttavia, alcune reazioni avverse che sono state riportate con alendronato possono avere effetti sulla capacità di alcuni pazienti di guidare o di usare macchinari. Le risposte individuali all'alendronato possono variare (vedere paragrafo 4.8).

#### 4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nel corso di uno studio di un anno sulle donne in postmenopausa con osteoporosi, i profili generali di sicurezza per alendronato una compressa alla settimana (n=519) e alendronato 10 mg una volta al giorno (n=370) sono stati analoghi.

Nel corso di due studi di tre anni con disegno pressoché identico su donne in postmenopausa (alendronato 10 mg: n=196; placebo: n=397), i profili generali di sicurezza per alendronato 10 mg al giorno e placebo sono stati analoghi.

Gli effetti indesiderati segnalati dagli investigatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente associati al farmaco sono elencati di seguito se si sono manifestati in  $\geq 1\%$  di uno qualsiasi dei gruppi di trattamento nel corso dello studio di un anno o in  $\geq 1\%$  dei pazienti che erano stati trattati con alendronato 10 mg al giorno e con un'incidenza superiore nei pazienti che erano stati trattati con placebo nel corso degli studi di tre anni.

	<i>Studio di un anno</i>		<i>Studi di tre anni</i>	
	<i>Alendronato una compressa alla settimana (n=519) %</i>	<i>Alendronato 10 mg al giorno (n=370) %</i>	<i>Alendronato 10 mg al giorno (n=196) %</i>	<i>Placebo (n=397) %</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

	Studio di un anno		Studi di tre anni	
	Alendronato una compressa alla settimana (n=519) %	Alendronato 10 mg al giorno (n=370) %	Alendronato 10 mg al giorno (n=196) %	Placebo (n=397) %
Nausea	1,9	2,4	3,6	4,0
Distensione addominale	1,0	1,4	1,0	0,8
Stipsi	0,8	1,6	3,1	1,8
Diarrea	0,6	0,5	3,1	1,8
Disfagia	0,4	0,5	1,0	0,0
Flatulenza	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastrite	0,2	1,1	0,5	1,3
Ulcera gastrica	0,0	1,1	0,0	0,0
Ulcera esofagea	0,0	0,0	1,5	0,0
<b>Muscoloscheletrici</b>				
Dolori muscoloscheletrici (ossa, muscoli o articolazioni)	2,9	3,2	4,1	2,5
Crampi muscolari	0,2	1,1	0,0	1,0
<b>Neurologici</b>				
Cefalea	0,4	0,3	2,6	1,5

Nel corso delle prove cliniche e/o del periodo post-marketing sono stati riportati anche i seguenti effetti indesiderati.

Le frequenze sono definite come:

Molto comuni: ( $\geq 1/10$ )

Comuni: (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Non comuni: (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )

Rari: (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ )

Molto rari: ( $< 1/10.000$ )

### **Disturbi del sistema immunitario**

*Rari*: reazioni di ipersensibilità, inclusi angioedema e orticaria.

### **Disturbi del metabolismo e della nutrizione**

*Rari*: ipocalcemia sintomatica, spesso in associazione con condizioni predisponenti<sup>s</sup>

### **Patologie del sistema nervoso**

*Comuni*: cefalea, capogiri<sup>†</sup>.

*Non comuni*: disgeusia<sup>†</sup>

### **Patologie dell'occhio**

*Non comuni*: infiammazione dell'occhio (uveite, sclerite, episclerite)

### **Patologie dell'orecchio e del labirinto:**

*Comuni:* vertigini<sup>†</sup>.

Molto raro: Osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati).

### **Patologie gastrointestinali**

*Comuni:* dolore addominale, dispepsia, stipsi, diarrea, flatulenza, ulcere esofagee\*, disfagia\*, distensione addominale, rigurgito acido

*Non comuni:* nausea, vomito, gastrite, esofagite\*, erosioni esofagee\*, melena<sup>†</sup>

*Rari:* stenosi esofagea\*, ulcerazione orofaringea\*, SUP (Sanguinamento, Ulcere, Perforazione) del tratto gastrointestinale superiore<sup>§</sup>.

### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

*Comuni:* alopecia<sup>†</sup>, prurito<sup>†</sup>

*Non comuni:* eruzione cutanea, eritema

*Rari:* eruzione cutanea con fotosensibilità, reazioni cutanee gravi incluse sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica<sup>‡</sup>.

### **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**

*Molto comuni:* dolore muscoloscheletrico (ossa, muscoli o articolazioni) che in alcuni casi è grave<sup>‡§</sup>

*Comuni:* gonfiore delle articolazioni<sup>†</sup>

*Rari:* osteonecrosi della mandibola<sup>‡§</sup>, fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bisfosfonati)<sup>⊥</sup>

### **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

*Comuni:* astenia<sup>†</sup>, edema periferico<sup>†</sup>

*Non comuni:* sintomi transitori come da risposta della 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 è stata simile sia nel gruppo trattato con medicinale che in quello trattato con placebo

<sup>\*</sup> Vedere paragrafi 4.2 e 4.4

<sup>‡</sup> Questa reazione avversa è stata identificata tramite il monitoraggio post-marketing. La frequenza raro è stata stimata in base a studi clinici rilevanti.

<sup>⊥</sup> Riportate durante l'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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

## Sintomi

Le conseguenze di un sovradosaggio orale possono essere ipocalcemia, ipofosfatemia e reazioni avverse del tratto gastrointestinale superiore, quali disturbi gastrici, pirosi gastrica, esofagite, gastrite o ulcera.

## Trattamento

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per il trattamento delle patologie ossee, bifosfonati.

Codice ATC: M05BA04

#### Meccanismo d'azione

Il principio attivo di Alendronato Sandoz GmbH 70 mg compresse rivestite con film (alendronato sodico triidrato) è un bifosfonato che inibisce il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti senza alcun effetto diretto sulla formazione dell'osso. Studi preclinici hanno mostrato che l'alendronato si localizza in modo preferenziale nei siti di riassorbimento attivo. L'attività osteoclastica viene inibita, ma la formazione e il legame degli osteoclasti non vengono alterati. Il tessuto osseo che si forma durante il trattamento con alendronato è di qualità normale.

#### Sicurezza ed efficacia clinica

##### *Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale*

**L'osteoporosi viene definita come valore della densità minerale ossea (DMO) della spina dorsale o dell'anca inferiore di 2,5 deviazioni standard sotto il valore medio di una popolazione giovane normale oppure come anamnesi di fratture patologiche, indipendentemente dalla DMO.**

L'equivalenza terapeutica di alendronato 70 mg in mono-somministrazione settimanale (n=519) e alendronato 10 mg/die (n=370) è stata dimostrata in uno studio multicentrico di un anno su donne in postmenopausa con osteoporosi. Gli aumenti medi di DMO basale a livello del tratto lombare della spina dorsale dopo un anno sono stati del 5,1% (CI 95%: 4,8, 5,4%) nel gruppo trattato con 70 mg in monosomministrazione settimanale e del 5,4% (CI 95%: 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 del 3,1% in tutta l'anca, rispettivamente per i gruppi trattati con 70 mg in monosomministrazione settimanale e con 10 mg una volta al giorno. I due gruppi sono risultati simili anche in relazione agli incrementi di DMO in altre parti dello scheletro.

Gli effetti dell'alendronato sulla DMO e sull'incidenza di fratture nelle donne in postmenopausa sono stati esaminati in due studi iniziali sull'efficacia con disegno identico (n=994), e nel *Fracture Intervention Trial* (FIT: n=6459).

Negli studi iniziali sull'efficacia, gli aumenti medi della DMO con alendronato 10 mg/die confrontati con il placebo dopo tre anni sono stati dell'8,8%, del 5,9% e del 7,8% a livello rispettivamente della spina dorsale, del collo del femore e del trocantere. Anche la DMO totale dell'organismo è aumentata in maniera significativa. Nei pazienti trattati con alendronato si è verificata una riduzione del 48% (alendronato 3,2% vs placebo 6,2%) nella proporzione di pazienti che avevano subito una o più fratture vertebrali. Nel corso dell'estensione a due anni di questi studi, la DMO ha continuato ad aumentare a livello della colonna vertebrale e del trocantere, mantenendosi stabile a livello del collo del femore e dell'organismo in generale.

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

- FIT 1: studio a tre anni su 2027 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 dell'incidenza di fratture dell'anca (1,1% vs 2,2%, una riduzione del 51%).
- FIT 2: studio a quattro anni su 4432 pazienti con massa ossea ridotta ma senza fratture vertebrali al basale. In questo studio è stata osservata una differenza significativa nell'analisi del sottogruppo di donne osteoporotiche (37% della popolazione globale dello studio, con osteoporosi secondo la definizione di cui sopra) dell'incidenza di fratture dell'anca (alendronato 1,0% vs placebo 2,2%, una riduzione del 56%) e dell'incidenza di  $\geq 1$  frattura vertebrale (2,9% vs 5,8%, una riduzione del 50%).

### Risultati dei test di laboratorio

Negli studi clinici sono state osservate riduzioni asintomatiche, lievi e transitorie del calcio e del fosfato sierici in circa il 18 e il 10%, rispettivamente, dei pazienti trattati con alendronato 10 mg / die rispetto al 12 e al 3% di quelli trattati con placebo. Tuttavia, le incidenze delle riduzioni del calcio sierico  $< 8,0$  mg / dl (2,0 mmol / l) e del fosfato sierico  $\leq 2,0$  mg / dl (0,65 mmol / l) erano simili in entrambi i gruppi di trattamento.

### Popolazione pediatrica

L'alendronato è stato studiato in un piccolo numero di pazienti con osteogenesi imperfetta di età inferiore ai 18 anni. I risultati non sono sufficienti per supportare l'uso dell'alendronato nei bambini.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### *Assorbimento*

Rispetto a una dose di riferimento somministrata per via endovenosa, la biodisponibilità orale media di 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 standard. La biodisponibilità si è ridotta a un valore stimato allo 0,46% e allo 0,39% quando l'alendronato è stato somministrato un'ora o mezz'ora prima di una colazione standard. Negli studi sull'osteoporosi l'alendronato è risultato efficace quando è stato somministrato almeno 30 minuti prima del primo pasto o della prima bevanda della giornata. La biodisponibilità è stata trascurabile indipendentemente dalla somministrazione insieme a una colazione standard o fino a due ore dopo la stessa. La somministrazione concomitante di caffè o succo di arancia ha ridotto la biodisponibilità di alendronato di circa il 60%. In soggetti sani, il prednisolone somministrato per via orale (20 mg tre volte al giorno per cinque giorni) non ha prodotto cambiamenti clinicamente rilevanti della biodisponibilità orale di alendronato (incremento medio dal 20% al 44%).

### *Distribuzione*

Studi sul ratto mostrano che, in seguito alla somministrazione endovenosa di 1 mg/kg, l'alendronato si distribuisce inizialmente nei tessuti molli, ma in seguito viene rapidamente ridistribuito a livello osseo o escreto nelle urine. Nell'uomo, il volume medio di distribuzione allo stato stazionario, a esclusione dell'osso, è pari ad almeno 28 litri. Le concentrazioni plasmatiche di 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 sia nell'animale non vi è alcuna prova 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 stato escreto nelle urine entro 72 ore e non è stata riscontrata alcuna radioattività nelle feci. Dopo una singola somministrazione endovenosa di 10 mg, la clearance renale dell'alendronato è stata di 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 la liberazione di alendronato dallo scheletro. Nel ratto, l'escrezione renale dell'alendronato non avviene mediante sistemi di trasporto acidi o basici; di conseguenza non si prevede che nell'uomo alendronato interferisca con l'escrezione di altri farmaci mediante questi sistemi di trasporto.

### *Danno renale*

Gli studi preclinici mostrano che la percentuale di alendronato che non si deposita nell'osso viene rapidamente escreta nelle urine. Negli animali non è stata rilevata alcuna prova di saturazione della captazione da parte del tessuto osseo a seguito di somministrazione cronica di dosi endovenose cumulative fino a 35 mg/kg. Sebbene non siano disponibili informazioni cliniche, è

probabile che, come nell'animale, l'eliminazione dell'alendronato per via renale sia ridotta in pazienti con insufficienza renale. Di conseguenza, si potrebbe prevedere un accumulo di alendronato a livello osseo leggermente superiore nei pazienti con funzionalità renale compromessa (vedere paragrafo 4.2)

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

I dati non clinici non indicano alcun rischio specifico nell'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogeno. Studi condotti sui ratti femmina hanno mostrato che il trattamento con alendronato durante la gravidanza è associato a distocia durante il parto, correlata a ipocalcemia. Una serie di studi durante i quali ai ratti sono state somministrate dosi elevate ha mostrato una maggiore incidenza di ossificazione fetale incompleta. Non è nota la rilevanza di tali risultati per l'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina  
Silice colloidale anidra  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato

Carragene  
Macrogol

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

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

Le compresse rivestite con film sono confezionate in blister OPA-Alluminio-PVC/Alluminio ed inserite in un astuccio di cartone.

Dimensione delle confezioni:

Blister: 2, 4, 8, 12,40 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Sandoz GmbH - Biochemiestrasse, 10 - 6250 Kundl - Austria

Rappresentante legale per l'Italia:

Sandoz S.p.A.

Largo Umberto Boccioni, 1 - Origgio (VA)

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

70 mg compresse rivestite con film 2 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
AIC N. 038408011

70 mg compresse rivestite con film 4 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
AIC N. 038408023

70 mg compresse rivestite con film 8 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
AIC N. 038408035

70 mg compresse rivestite con film 12 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
AIC N. 038408047

70 mg compresse rivestite con film 40 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL  
AIC N. 038408050

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

Data della prima autorizzazione: 21 Gennaio 2009

Data dell'ultimo rinnovo: 30 Settembre 2011

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