

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alendronato Mylan Generics 70 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 70 mg di acido alendronico in forma di alendronato sodico.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 150.94 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse bianche, bi-convesse, con inciso "AD70" su un lato e "G" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.

L'alendronato riduce il rischio di frattura sia delle vertebre sia dell'anca.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di una compressa da 70 mg una volta alla settimana. La durata ottimale del trattamento per l'osteoporosi con bifosfonati non è stata stabilita. La necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata periodicamente in base ai benefici e ai potenziali rischi di Alendronato Mylan Generics su base individuale del paziente, in particolare dopo 5 o più anni di utilizzo.

Popolazioni particolari

Anziani

Negli studi clinici non ci sono state differenze correlate all'età nel profilo di efficacia e sicurezza. Pertanto non è richiesto un aggiustamento del dosaggio negli anziani.

Pazienti con compromissione renale:

Non è richiesto un aggiustamento del dosaggio per i pazienti con *clearance* della creatinina >35 ml/min.

A causa della mancanza di esperienza, l'alendronato non è raccomandato in pazienti con insufficienza renale in cui la *clearance* della creatinina sia <35 ml/min.

Popolazione pediatrica:

1

1

La sicurezza e l'efficacia dell'alendronato sodico (la sostanza attiva) non è stata stabilita nei bambini di età inferiore a 18 anni di età. Questo medicinale non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 18 anni. I dati attualmente disponibili per l'acido alendronico nella popolazione pediatrica sono descritti nel paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Per somministrazione orale

Per assicurare un adeguato assorbimento dell'alendronato:

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

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

- Alendronato Mylan Generics deve essere assunto solo al mattino al risveglio con un bicchiere pieno di acqua del rubinetto (non meno di 200 ml).
- I pazienti devono ingoiare la compressa di Alendronato Mylan Generics solo intera. I pazienti non devono rompere o masticare le compresse o lasciare disciogliere le compresse in bocca a causa del rischio di ulcerazioni oro-faringee.
- I pazienti non devono restare sdraiati fino a quando non hanno consumato il primo pasto della giornata, il che deve avvenire almeno 30 minuti dopo l'assunzione della compressa.
- I pazienti non devono stare sdraiati per almeno 30 minuti dopo l'assunzione di Alendronato Mylan Generics.
- Alendronato Mylan Generics non deve essere assunto prima di coricarsi o prima di alzarsi.

I pazienti devono ricevere supplementi di calcio e vitamina D, se l'assunzione con la dieta è inadeguata (vedere paragrafo 4.4).

Alendronato non è stato studiato nel trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi.

4.3. Controindicazioni

- Anomalie dell'esofago ed altri fattori che ne riducono lo svuotamento, ad es: stenosi o acalasia.
- Impossibilità a stare eretti o seduti in posizione eretta per almeno 30 minuti.
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipocalcemia (vedere anche paragrafo 4.4).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni avverse del tratto gastrointestinale superiore

L'alendronato può causare irritazione locale delle membrane mucose della parte superiore del tratto gastrointestinale.

A causa del rischio di peggioramento di malattie preesistenti, si deve usare cautela nel somministrare alendronato in pazienti con disturbi del tratto gastrointestinale superiore, quali: disfagia, sindromi esofagee, gastrite, duodenite, ulcere o con una storia recente (nell'arco dell'anno precedente) di gravi malattie gastrointestinali quali ulcera peptica, emorragia gastrointestinale attiva o pazienti sottoposti ad operazioni chirurgiche del tratto gastrointestinale superiore, a parte la chirurgia piloroplastica (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti con accertato esofago di Barrett, i medici devono considerare i benefici ed i rischi potenziali dell'alendronato su base individuale.

Effetti indesiderati dell'esofago (talvolta gravi e che richiedono l'ospedalizzazione), quali esofagite, ulcera ed erosione esofagea raramente seguite da stenosi esofagea, sono stati riportati in pazienti trattati con alendronato. Di conseguenza il medico deve stare attento ad ogni segnale o sintomi indicativi di una possibile reazione esofagea ed i pazienti devono essere istruiti a sospendere il trattamento con alendronato e consultare il loro medico se presentano sintomi di irritazione esofagea, quali disfagia, dolore alla deglutizione, dolore retrosternale, bruciore gastrico intensificato o di nuova comparsa (vedere paragrafo 4.8).

Il rischio di gravi eventi avversi all'esofago sembra maggiore nei pazienti che non assumono l'alendronato come prescritto e/o che continuano ad assumerlo dopo aver sviluppato sintomi di irritazione all'esofago. È estremamente importante che i pazienti ricevano e capiscano completamente le informazioni sul dosaggio (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono essere informati che il rischio di problemi all'esofago aumenta se essi non seguono queste istruzioni.

In ampi studi clinici non è stato osservato un aumento del rischio, ma sono stati riportati rari casi (post-marketing) di ulcera gastrica e del duodeno, alcuni dei quali gravi e con complicazioni (vedere paragrafo 4.8).

Osteonecrosi della mandibola/mascella

L'osteonecrosi della mandibola e/o mascella, generalmente associata ad estrazione dentale e/o ad infezione locale (osteomielite inclusa), è stata riportata in pazienti con cancro che sono 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 considerati quando si valuta il rischio individuale di sviluppare osteonecrosi della mandibola:

- potenza del bifosfonato (più elevata per l'acido zoledronico), via di somministrazione (vedi sopra) e dose cumulativa
- cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, inibitori dell'angiogenesi, il fumo
- una storia di malattie dentali, scarsa igiene orale, malattia periodontale. procedure odontoiatriche invasive e protesi mal montate.

Prima di iniziare il trattamento con i bifosfonati orali in pazienti con cattive condizioni di salute dentale 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 procedure dentarie, 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 bifosfonati, tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, ricevere controlli dentistici di routine, e segnalare eventuali sintomi orali come la mobilità dentale, dolore o gonfiore.

Osteonecrosi del canale uditivo esterno

È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno con l'uso di bifosfonati, soprattutto in associazione a terapia a lungo termine. I possibili fattori di rischio per l'osteonecrosi del canale uditivo esterno includono l'uso di steroidi e chemioterapia e/o fattori di rischio locali, quali infezione o trauma. La possibilità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere presa in considerazione nei pazienti che assumono bifosfonati che si presentano con sintomi dell'orecchio come dolore o secrezione o 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 medicinale o di un altro bisfosfonato, un sottogruppo di pazienti è andato incontro ad una ricaduta 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 dopo un trauma minimo o in assenza di trauma e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato con reperti di diagnostica per immagini a evidenze radiografiche di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. È stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bisfosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale.

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

Reazioni cutanee

Nell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati rari casi di reazioni cutanee gravi inclusa la sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica.

Dimenticanza della dose

Se i pazienti dimenticano di prendere una compressa di Alendronato Mylan Generics, devono essere istruiti ad assumere la dose al mattino successivo dopo che si sono resi conto della dimenticanza.

Essi non devono assumere 2 compresse nello stesso giorno, ma devono continuare a prendere una compressa una volta alla settimana come originariamente stabilito nel giorno scelto all'inizio.

Compromissione renale

L'alendronato non è raccomandato in pazienti con insufficienza renale con *clearance* della creatinina <35 ml/min (vedere paragrafo 4.2).

Metabolismo minerale e osseo

Devono essere considerate altre cause dell'osteoporosi oltre alla mancanza di estrogeni ed all'età.

L'ipocalcemia deve essere trattata prima di iniziare la terapia con alendronato (vedere paragrafo 4.3).

Altri disturbi del metabolismo minerale (es. deficit della vitamina D e ipoparatiroidismo) devono pure essere trattati efficacemente prima di iniziare la terapia con questo medicinale. In pazienti con tali disturbi il calcio sierico ed i sintomi d'ipocalcemia devono essere monitorati durante il trattamento con Alendronato Mylan Generics.

A causa del positivo effetto dell'alendronato sulla densitometria minerale ossea, riduzioni del calcio e del fosforo sierici possono comparire durante la terapia, specialmente in pazienti in terapia con glucocorticoidi, poiché questi pazienti possono presentare un ridotto assorbimento del calcio. Tali diminuzioni sono usualmente limitate ed asintomatiche.

Tuttavia l'ipocalcemia sintomatica è stata riportata raramente. Alcuni casi sono risultati gravi e sono comparsi in pazienti che presentavano condizioni predisponenti (ad es. ipoparatiroidismo, carenza di vitamina D o malassorbimento del calcio).

Di conseguenza è particolarmente importante assicurare un sufficiente apporto di calcio e vitamina D ai pazienti che ricevono glucocorticoidi.

Eccipienti

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

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

In caso di somministrazione concomitante, cibo, bevande (inclusa l'acqua minerale), supplementi di calcio, antiacidi ed alcuni farmaci somministrati per via orale, possono alterare l'assorbimento dell'alendronato. Pertanto i pazienti devono attendere almeno 30 minuti dopo l'assunzione di alendronato prima di prendere altri farmaci (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Non sono attese altre interazioni farmacologiche clinicamente significative con prodotti medicinali. Negli studi clinici ad un numero di pazienti sono stati somministrati estrogeni (per via intravaginale, transdermica o orale) in associazione con alendronato. Non sono stati osservati eventi avversi causati dalla co-somministrazione.

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 farmaci comunemente prescritti senza dare luogo ad eventi avversi di rilevanza clinica.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'alendronato non deve essere usato in gravidanza. I dati relativi all'uso di alendronato in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva.

L'alendronato somministrato a ratte gravide ha causato distocia correlata ad ipocalcemia (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se l'alendronato/metaboliti siano escreti nel latte umano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'alendronato non deve essere usato da donne in allattamento.

Fertilità

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

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

Alendronato ha un effetto nullo o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. I pazienti possono manifestare alcune reazioni avverse (per esempio offuscamento della vista, capogiro e dolore osseo severo, muscolare o articolare (vedere paragrafo 4.8)) che possono alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In uno studio della durata di un anno in donne in post-menopausa con osteoporosi, il profilo globale di sicurezza di alendronato 70 mg una volta alla settimana (n=519) è risultato equivalente al profilo di sicurezza di alendronato 10 mg/die (n=370).

In due studi a 3 anni con identico disegno, in donne in post-menopausa (alendronato 10 mg: n=196, placebo: n=397) i profili globali di sicurezza di alendronato 10 mg/die e placebo sono risultati gli stessi.

Gli eventi avversi riportati dagli sperimentatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlati al farmaco sono inclusi nella tabella che segue se la loro incidenza era $\geq 1\%$ in uno dei

gruppi trattati nello studio ad un anno o se la loro incidenza in uno degli studi a 3 anni era $\geq 1\%$ nei pazienti trattati con alendronato 10 mg/die e maggiore che nel gruppo trattato con placebo.

| | Studio ad 1 anno | | Studio a 3 anni | |
|--|---|--------------------------------------|---------------------------------------|----------------------|
| | Alendronat o 70 mg una volta a settimana (n=519) % | Alendronato 10mg/die (n=370) % | Alendronat o 10mg/die (n=196) % | Placebo (n=397) % |
| <i>Patologie 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 |
| Stitichezza | 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> | | | | |
| Dolore muscolo-scheletrico (ossa, muscoli, o 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 |

Tabella delle reazioni avverse

I seguenti eventi avversi sono stati riportati in studi clinici e/o dopo la commercializzazione:
Le frequenze sono definite come: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rari ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto rari ($< 1/10.000$).

| | Frequenza | |
|--|------------|---|
| Disturbi del sistema immunitario | Rara | reazioni di ipersensibilità inclusi orticaria e angioedema. |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Rara | ipocalcemia sintomatica, spesso in associazione con condizioni predisponenti [§] . |
| Patologie del sistema nervoso | Comune | cefalea, capogiri [†] |
| | Non comune | disgeusia [†] |

| | | |
|---|--------------|--|
| Patologie dell'occhio | Non comune | infiammazioni dell'occhio (uveite, sclerite, episclerite) |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto: | Comune | vertigini [†] |
| Patologie gastrointestinali | Comune | dolore addominale, dispepsia, stipsi, diarrea, flatulenza, ulcera esofagea*, disfagia*, distensione addominale, rigurgito acido. |
| | Non comune | nausea, vomito, gastrite, esofagite*, erosioni esofagee*, melena [†] . |
| | Rara | restringimento del lume esofageo*, ulcera orofaringea*, SUP del tratto gastrointestinale superiore (perforazione, ulcere, sanguinamento) [§] |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Comune | alopecia [†] , prurito [†] |
| | Non comune | eruzione cutanea, eritema. |
| | Rara | eruzione cutanea con fotosensibilità, reazioni cutanee gravi incluse sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica [†] . |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Molto comune | Molto comuni: dolore muscoloscheletrico (ossa, muscoli o articolazioni) che talvolta è grave ^{†§} |
| | Comune | gonfiore delle articolazioni [†] |
| | Rara | osteonecrosi della mandibola ^{‡§} , fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa della classe dei bifosfonati) [⊥] |
| | Molto rara | osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati) |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Comune | astenia [†] , edema periferico [†] . |
| | Non comune | sintomi transitori come da risposta della fase acuta (mialgia, malessere e raramente, febbre), tipicamente in associazione con l'inizio del trattamento. |
| [§] Vedere paragrafo 4.4 [†] La frequenza negli studi clinici era simile nel gruppo trattato con il farmaco e nel gruppo placebo [*] Vedere paragrafi 4.2 e 4.4 [‡] Questa reazione avversa è stata identificata tramite l'esperienza di post-marketing. La frequenza rara è stata rilevata in base agli studi clinici rilevanti. [⊥] 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 www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio può causare ipocalcemia, ipofosfatemia e sintomi del tratto gastrointestinale superiore come disturbi gastrici, pirosi, esofagite, gastrite o ulcera gastrica.

Trattamento

Non vi sono specifiche informazioni sul trattamento del sovradosaggio di alendronato. Latte o antiacidi devono essere ingeriti per legare l'alendronato. A causa del rischio di irritazione esofagea, non deve essere indotto il vomito ed il paziente deve rimanere in posizione eretta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per il trattamento delle malattie dell'osso, Bifosfonati.

Codice ATC: M05BA04

Meccanismo d'azione

Il principio attivo dell'Alendronato Mylan Generics, l'alendronato di sodio tri-idrato, è un bifosfonato che inibisce il riassorbimento osseo degli osteoclasti senza un effetto diretto sulla formazione dell'osso. Sperimentazioni precliniche hanno dimostrato che l'alendronato è primariamente dislocato in siti con riassorbimento attivo. L'attività osteoclastica viene inibita, ma il reclutamento ed il legame degli osteoclasti non vengono alterati. La massa ossea formatasi durante il trattamento con alendronato ha una struttura normale.

Efficacia clinica e sicurezza

Trattamento dell'osteoporosi post-menopausa

L'osteoporosi viene definita come una densità della massa ossea (DMO) della colonna vertebrale o dell'anca inferiore di 2,5 deviazione standard (DS) rispetto al valore medio di una popolazione normale più giovane oppure come una precedente frattura da fragilità indipendentemente dalla densità della massa ossea (DMO).

L'equivalenza terapeutica dell'alendronato 70 mg una volta alla settimana (n=519) e di alendronato 10 mg/die (n=370) è stata dimostrata in uno studio multicentrico della durata di un anno in donne in post-menopausa con osteoporosi. Gli aumenti medi rispetto al basale della densità della massa ossea della colonna lombare dopo un anno furono del 5,1% (intervallo di confidenza al 95%: 4,8 – 5,4%) nel gruppo trattato con 70 mg e del 5,4% (intervallo di confidenza al 95%: 5,0 – 5,8) nel gruppo trattato con 10 mg.

Gli aumenti medi della densità della massa ossea nei gruppi di trattamento con 70 mg una volta alla settimana e con 10 mg/die furono rispettivamente del 2,3% e del 2,9% nel collo del femore e rispettivamente del 2,9% e del 3,1% nell'anca intera. I due gruppi di trattamento erano inoltre simili per quanto riguarda gli aumenti della densità della massa ossea in altre localizzazioni scheletriche.

Gli effetti dell'alendronato sulla densità della massa ossea e sull'incidenza delle fratture in donne in post-menopausa, sono stati valutati in due studi clinici sull'effetto iniziale con identico disegno sperimentale (n=994) e nello studio "Fracture Intervention Trial" (FIT) (n=6459).

Negli studi sull'effetto iniziale, dopo 3 anni di trattamento con alendronato 10 mg/die aumenti medi della densità della massa ossea del 8,8%, 5,9% e 7,8% sono stati osservati rispetto al placebo rispettivamente nella colonna vertebrale, nel collo del femore e nel trocantere. Inoltre la densità della massa ossea totale è aumentata significativamente. Il 48% in meno dei pazienti trattati con alendronato ha presentato una o più fratture vertebrali rispetto a quelli trattati con placebo (alendronato 3,2% versus placebo 6,2%). Nei due anni di estensione di questi studi è stato osservato un continuo aumento della densità della massa ossea della colonna vertebrale e del trocantere, mentre la densità della massa ossea totale e quella del collo del femore sono rimaste invariate.

Il FIT consisteva in 2 studi controllati verso placebo con alendronato (5 mg/die per 2 anni e 10 mg/die per altri 1 o 2 anni):

- **FIT 1:** studio di 3 anni in 2027 pazienti con almeno una frattura vertebrale (da compressione) al basale. In questo studio l'alendronato somministrato una volta al giorno ha ridotto l'incidenza di una o più nuove fratture vertebrali del 47% (alendronato 7,9% versus placebo 15,0%). Inoltre è stata dimostrata una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza delle fratture dell'anca (1,1% versus 2,2%, riduzione del 51%).
- **FIT 2:** studio di 4 anni in 4432 pazienti con ridotta massa ossea ma senza fratture vertebrali al basale. Un'analisi di questo sottogruppo di donne con osteoporosi (il 37% della popolazione globale con osteoporosi corrispondeva a questa definizione) ha dimostrato una significativa differenza nell'incidenza delle fratture dell'anca (alendronato 1,0% versus placebo 2,2%, riduzione del 56%) e dell'incidenza di una o più fratture vertebrali (2,9% versus 5,8%, riduzione del 50%).

Esami diagnostici

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

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

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In confronto con la dose endovenosa di riferimento, la biodisponibilità orale dell'alendronato è dello 0,64% in donne con dosi di 5-70 mg somministrati dopo una notte a digiuno e 2 ore prima di una colazione standard. La biodisponibilità era ridotta a circa lo 0,46% e rispettivamente 0,39% quando l'alendronato veniva somministrato un'ora o mezz'ora prima di una colazione standard. Negli studi nell'osteoporosi l'alendronato è risultato efficace quando somministrato almeno mezz'ora prima del primo pasto o della prima bevanda del giorno.

La biodisponibilità è risultata trascurabile quando l'alendronato è stato assunto assieme a una colazione standard o fino a 2 ore dopo. Il caffè ed il succo d'arancia hanno ridotto la biodisponibilità di circa il 60%.

In volontari sani il prednisone orale (20 mg tre volte al giorno per 5 giorni) non ha modificato significativamente la biodisponibilità dell'alendronato (aumento medio del 20-44%).

Distribuzione

Studi nel ratto hanno mostrato che l'alendronato si distribuisce temporaneamente nei tessuti molli dopo somministrazione di 1 mg/kg, ma poi viene rapidamente ridistribuito nelle ossa o escreto nelle urine. Il volume medio di distribuzione allo "steady state", escludendo le ossa, è di almeno 28 litri nell'uomo. Le concentrazioni plasmatiche del prodotto, dopo somministrazione orale di una dose terapeutica, sono al di sotto del limite di sensibilità del metodo di dosaggio (<5 ng/ml). Il legame con le proteine del plasma umano è di circa il 78%.

Biotrasformazione

Non vi sono segni che l'alendronato venga metabolizzato negli animali o nell'uomo.

Eliminazione

Dopo una singola dose e.v. di alendronato C¹⁴, circa il 50% della radioattività viene escreta con le urine entro 72 ore. La radioattività riscontrata nelle feci è molto scarsa o nulla. La clearance renale è di 71 ml/min dopo una dose singola di 10 mg e.v. e la clearance sistemica non supera i 200 ml/min. Entro 6 ore la concentrazione plasmatica diminuisce fino ad oltre il 95% dopo somministrazione e.v. A causa del lento rilascio dell'alendronato dallo scheletro si stima che l'emivita nell'uomo sia >10 anni. Nei ratti l'alendronato non viene escreto attraverso il sistema di trasporto acido-base dei reni e pertanto non ci si aspetta che interferisca con l'escrezione di altri farmaci attraverso questi sistemi nell'uomo.

Compromissione renale

Sperimentazioni pre-cliniche hanno mostrato che un prodotto medicinale che non venga depositato nell'osso, viene escreto rapidamente nelle urine. Dopo somministrazione cronica di dosi cumulative e.v. fino a 35 mg/kg in animali, non è stata dimostrata saturazione dell'assorbimento da parte dell'osso. Come negli animali è probabile che l'eliminazione dell'alendronato per via renale sia ridotta in pazienti con insufficienza renale. Tuttavia non vi sono dati clinici disponibili al riguardo. Di conseguenza un maggior accumulo di alendronato nelle ossa è prevedibile in soggetti con ridotta funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di sperimentazioni convenzionali di sicurezza, farmacologia, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogenetico, i dati non clinici non hanno rivelato alcun speciale rischio per gli essere umani. Studi nei ratti hanno dimostrato che il trattamento con alendronato durante la gravidanza è associato con distocia correlata all'ipocalcemia in ratti femmina. I ratti che nelle sperimentazioni hanno ricevuto dosi elevate hanno mostrato un'aumentata incidenza di incompleta ossificazione fetale. Si ignora se ciò sia rilevante per gli esseri umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato
Povidone

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo prodotto medicinale non richiede speciali precauzioni per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/PVC verdi e opachi contenenti 4, 8 o 12 compresse.
Contenitore in polipropilene con tappo in polietilene contenenti 4, 8, 12 o 100 compresse (confezione con dispenser)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A,
Via Vittor Pisani
20124 Milano

8. NUMEROI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

70 mg compresse 4 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 037198013
70 mg compresse 8 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 037198025
70 mg compresse 12 compresse in blister PVC/AL - AIC n. 037198037
70 mg compresse 4 compresse in contenitore PP - AIC n. 037198049
70 mg compresse 8 compresse in contenitore PP - AIC n. 037198052
70 mg compresse 12 compresse in contenitore PP - AIC n. 037198064
70 mg compresse 100 compresse in contenitore PP-AIC n. 037198076

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima prima autorizzazione: 22 febbraio 2007
Data del rinnovo più recente: 19 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco