

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 Denominazione del medicinale

ALENDRONATO PENZA PHARMA 70 mg compresse

2 Composizione qualitativa e quantitativa

Una compressa contiene l'equivalente di acido alendronico 70 mg, come alendronato sodico triidrato 91,37 mg.

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

3 Forma farmaceutica

Compresse.

4 Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale. ALENDRONATO PENZA PHARMA riduce il rischio di fratture vertebrali e dell'anca.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio raccomandato è di una compressa da 70 mg in mono somministrazione settimanale.

La durata ottimale del trattamento con bifosfonati per l'osteoporosi non è stata determinata. La necessità di un trattamento continuativo deve essere rivalutata periodicamente in relazione ai benefici e ai potenziali rischi di ALENDRONATO PENZA PHARMA sul singolo paziente, in particolare dopo 5 o più anni di uso.

Per ottenere un adeguato assorbimento dell'alendronato:

ALENDRONATO PENZA PHARMA deve essere deglutito almeno 30 minuti prima di qualsiasi alimento, bevanda o farmaco della giornata insieme solo ad acqua semplice. È probabile che altre bevande (inclusa l'acqua minerale), alimenti e alcuni farmaci riducano l'assorbimento di alendronato (vedere paragrafo 4.5).

Per facilitare il rilascio a livello gastrico e ridurre il potenziale di irritazione/eventi indesiderati locali ed esofagei (vedere paragrafo 4.4):

- ALENDRONATO PENZA PHARMA deve essere deglutito solo dopo essersi alzati dal letto per iniziare la giornata, con un bicchiere colmo d'acqua (non meno di 200 ml).
- I pazienti devono deglutire la compressa di ALENDRONATO PENZA PHARMA solo intera. I pazienti non devono frantumare o masticare o far sciogliere in bocca la compressa, a causa di potenziali ulcerazioni orofaringee.
- I pazienti non devono sdraiarsi fino a dopo 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 aver assunto ALENDRONATO PENZA PHARMA.
- ALENDRONATO PENZA PHARMA non deve essere assunto prima di coricarsi o prima di alzarsi

I pazienti devono assumere integratori di calcio e vitamina D se l'assunzione con la dieta risulta inadeguata (vedere paragrafo 4.4).

Uso negli anziani: 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 del dosaggio nei pazienti anziani.

Uso in caso di alterazione della funzione renale: Non è necessario aggiustare il dosaggio nei pazienti con VFG (velocità di filtrazione glomerulare) maggiore di 35 ml/min. L'alendronato non è raccomandato in pazienti con funzione renale compromessa quando la VFG è minore di 35 ml/min, in quanto non sono disponibili informazioni in proposito.

Pazienti pediatriche: L'uso dell'alendronato sodico nei pazienti di età inferiore a 18 anni non è raccomandato poiché i dati sull'efficacia e sulla sicurezza in condizioni associate all'osteoporosi pediatrica sono insufficienti (vedi anche paragrafo 5.1).

ALENDRONATO PENZA PHARMA 70 mg non è stato studiato nel trattamento dell'osteoporosi indotta dai glicocorticoidi.

4.3 Controindicazioni

- *Anomalie* dell'esofago e altri fattori che ne ritardano lo svuotamento esofageo, come stenosi e acalasia.
- Impossibilità a stare in piedi o seduti con il busto eretto per almeno 30 minuti.
- Ipersensibilità all'alendronato o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Ipocalcemia. Vedere anche paragrafo 4.4

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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.

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 gastro-intestinale superiore, quali disfagia, patologie esofagee, gastrite, duodenite, ulcere o con storia recente (entro l'anno precedente) di patologie gastrointestinali importanti quali ulcera peptica o sanguinamento gastrointestinale attivo o chirurgia del tratto gastrointestinale superiore esclusa la piloroplastica (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni esofagee (a volte gravi e con necessità di ospedalizzazione) quali esofagite, ulcere esofagee ed erosioni esofagee, raramente seguite da stenosi esofagee sono state riportate in pazienti trattati con alendronato. Il medico deve, pertanto, fare attenzione alla comparsa di qualsiasi segno o sintomo che indichi una possibile reazione esofagea ed avvisare i pazienti di interrompere l'alendronato e rivolgersi ad un medico nel caso si verificano sintomi di irritazione esofagea quali disfagia, odinofagia, dolore retrosternale, insorgenza o peggioramento di pirosi.

Il rischio di gravi eventi avversi a livello dell'esofago sembra essere maggiore nei pazienti che non assumono l'alendronato in maniera appropriata e/o che continuano ad assumerlo dopo lo sviluppo di sintomi riferibili ad irritazione esofagea. È molto importante che vengano fornite e siano comprese dal paziente le modalità di assunzione del farmaco (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono essere informati che se non vengono seguite queste precauzioni, può aumentare il rischio di problemi esofagei.

Nei pazienti con accertato esofago di Barrett, il medico deve considerare i benefici e i potenziali rischi dell'alendronato nei singoli pazienti.

Sebbene in ampi studi clinici 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.

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 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.

Nel valutare il rischio individuale di sviluppo di osteonecrosi della mandibola e/o mascella vanno considerati i seguenti fattori di rischio:

- Potenza dei bifosfonati (maggiore per acido zolendronico), via di somministrazione (vedi sopra) e dose cumulativa
- Cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, fumo
- Una storia di malattie dentali, scarsa igiene orale, malattia periodontale, procedure dentistiche invasive e scarse protesi dentarie

Prima di iniziare il trattamento con i bifosfonati orali in pazienti con uno scarso stato odontoiatrico deve essere presa in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive.

Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della mandibola e/o mascella durante la terapia con i bifosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentaria, 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 check-up dentari routinari, e comunicare qualsiasi sintomo orale così come mobilità, dolore o gonfiore dentale.

Nei pazienti trattati con bifosfonati 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 a un sollievo dai sintomi. A seguito di una nuova somministrazione dello stesso farmaco 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 bifosfonati 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 bifosfonati 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 bifosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale.

Durante il trattamento con bifosfonati 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.

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

I pazienti devono essere informati che in caso di mancata assunzione della dose settimanale di ALENDRONATO PENZA PHARMA 70 mg, 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.

L'alendronato non è raccomandato per i pazienti con funzionalità renale compromessa dove la VFG è inferiore a 35 ml/min ((vedere paragrafo 4.2)

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 (vedere paragrafo 4.3). Anche altri disturbi riguardanti il metabolismo minerale (come una carenza di vitamina D e ipoparatiroidismo) devono essere trattati adeguatamente. In pazienti con tali disturbi le concentrazioni plasmatiche del calcio ed i sintomi di ipocalcemia devono essere monitorati durante il trattamento con ALENDRONATO PENZA PHARMA.

Gli effetti biologici positivi dell'alendronato sull'incremento della mineralizzazione ossea, possono determinare la riduzione dei livelli sierici del calcio e dei fosfati in particolare in pazienti che stanno assumendo glucocorticoidi nei quali l'assorbimento di calcio può essere diminuito. Tali diminuzioni sono usualmente 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).

È particolarmente importante assicurare un adeguato apporto di calcio e vitamina D in pazienti in terapia con glucocorticoidi.

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.

Eccipienti

Il prodotto contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi, o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

Non sono previste altre interazioni di significato clinico con altri medicinali. Negli studi clinici, ad alcuni pazienti sono stati somministrati estrogeni (intravaginali, transdermici o orali) durante il trattamento con l'alendronato. Non sono stati identificati eventi indesiderati attribuibili al loro uso concomitante.

Poichè l'uso di FANS è associato a irritazione gastrointestinale, deve essere usata cautela nell'uso 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 indesiderati di rilevanza clinica.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Uso durante la gravidanza

L'alendronato non deve essere usato durante la gravidanza. Non vi sono dati adeguati sull'uso di alendronato in donne in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrio/fetale o lo sviluppo postnatale. L'alendronato somministrato a ratti durante la gravidanza ha causato distocia correlata all'ipocalcemia (vedere paragrafo 5.3).

Uso durante l'allattamento

Non è noto se l'alendronato viene escreto nel latte umano. L'alendronato non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, determinati effetti avversi che sono stati riscontrati con ALENDRONATO PENZA PHARMA 70 mg possono avere effetto sulla capacità di guidare o di utilizzare macchinari. La risposta individuale a ALENDRONATO PENZA PHARMA 70 mg può variare (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

In uno studio clinico della durata di un anno, nelle donne in post-menopausa con osteoporosi, i profili globali di sicurezza di ALENDRONATO PENZA PHARMA 70 mg in monosomministrazione settimanale (n=519) e alendronato 10 mg/die (n=370), sono risultati simili. In due studi della durata di tre anni di disegno sostanzialmente identico, nelle 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 simili.

Gli eventi indesiderati segnalati dagli investigatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlati al farmaco sono presentati nella tabella che segue se si sono verificati in $\geq 1\%$ per ciascun gruppo di trattamento nello studio ad un anno, oppure se si sono verificati in $\geq 1\%$ dei pazienti trattati con alendronato 10 mg/die e ad un'incidenza superiore al placebo negli studi a tre anni:

	<i>Studio ad un anno</i>		<i>Studi a tre anni</i>	
	<i>Alendronato 70 mg (n = 519) %</i>	<i>Alendronato 10 mg/die (n = 370) %</i>	<i>Alendronato 10 mg/die (n = 196) %</i>	<i>Placebo (n = 397) %</i>
<i>Gastro-intestinali</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
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
<i>Muscoloscheletrici</i>				
Dolore muscoloscheletrico (osseo, muscolare o articolare)	2,9	3,2	4,1	2,5
Crampi muscolari	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Neurologici</i>				
Cefalea	0,4	0,3	2,6	1,5

Negli studi clinici e/o con l'uso commerciale del farmaco sono state riportate anche le seguenti esperienze avverse:

[Molto comune (>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 inclusi casi isolati)]

<u>Disturbi del sistema immunitario:</u>	<u>Raro: reazioni di ipersensibilità incluso orticaria ed angioedema</u>
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</u>	<u>Raro: ipocalcemia sintomatica spesso in associazione con condizioni predisponenti^S</u>
<u>Patologie del sistema nervoso:</u>	<u>Comune: cefalea, capogiri[†]</u> <u>Non comune: disgeusia[†]</u>
<u>Patologie dell'occhio:</u>	<u>Non comune: infiammazione degli occhi (uveite, sclerite, episclerite)</u>
<u>Patologie dell'orecchio e del labirinto:</u>	<u>Comune: vertigine[†]</u> <u>Molto raro: osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati).</u>
<u>Patologie gastrointestinali:</u>	<u>Comune: dolore addominale, dispepsia, stitichezza, diarrea, flatulenza, ulcera esofagea*, disfagia*, gonfiore addominale, rigurgito acido</u> <u>Non comune: nausea, vomito, gastrite, esofagiti*, erosioni esofagee*, melena[†]</u> <u>Raro: stenosi esofagea*, ulcerazione orofaringea*, sintomi di perforazione del tratto gastrointestinale superiore (perforazione, ulcere, emorragia)^S</u>
<u>Patologie della cute e del tessuto</u>	<u>Comune: alopecia[†], prurito[†]</u>

<u>sottocutaneo:</u>	<u>Non comune: rash, eritema</u> <u>Raro: rash con fotosensibilità, gravi reazioni della pelle, inclusa sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica[#]</u>
<u>Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo</u>	<u>Molto comune: dolore muscolo scheletrico (ossa, muscolo o articolazione) che in alcuni casi è grave^{+ §}</u> <u>Comune: gonfiore delle articolazione⁺</u> <u>Raro: osteonecrosi, della mandibola[§], fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bifosfonati)¹.</u> <u>Molto Raro: Osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati).</u>
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	<u>Comune: astenia⁺, edema periferico⁺</u> <u>Non comune: sintomi transitori come in una fase di risposta acuta (mialgia, malessere e raramente febbre) tipicamente all'inizio della terapia⁺</u>
<p><u>[§]vedere paragrafo 4.4</u></p> <p><u>[†] la frequenza negli studi clinici è simile nel gruppo trattato col farmaco e in quello trattato con placebo</u></p> <p><u>[*]vedere paragrafi 4.2 e 4.4</u></p> <p><u>[#] queste reazioni avverse sono state riportate dopo la commercializzazione. La frequenza rara è stata stimata in base ai relativi studi clinici.</u></p> <p><u>¹ identificato dopo commercializzazione</u></p>	

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio orale di alendronato può causare ipocalcemia, ipofosfatemia e eventi indesiderati del tratto gastrointestinale superiore, come disturbi gastrici, pirosi gastrica, esofagite, gastrite o ulcera.

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

5.0 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: bisfosfonato, per il trattamento delle malattie delle ossa.

Codice ATC: M05BA04.

Il principio attivo di ALENDRONATO PENZA PHARMA, alendronato sodico triidrato, 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.

Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale

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

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% CI 4,8, 5,4%) nel gruppo trattato con 70 mg in monosomministrazione settimanale e del 5,4% (95% CI: 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 densità minerale ossea (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 del rachide, del collo del femore e del trocantere, rispettivamente. 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 (*Fracture Intervention Trial*) è stato 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'alendronato una volta al giorno ha ridotto l'incidenza di ≥ 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 osteoporotiche (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 ≥ 1 frattura vertebrale (2,9% vs 5,8%, una riduzione del 50%).

Esami diagnostici

Negli studi clinici è stata riportata una riduzione asintomatica, lieve e transitoria del calcio e del fosfato sierici nel 18 e nel 10%, rispettivamente, dei pazienti che assumevano alendronato 10 mg/die rispetto al 12 e al 3% circa dei pazienti che assumevano placebo. Tuttavia, l'incidenza della riduzione del calcio sierico a $< 8,0$ mg/dl (2,0 mmol/l) e del fosfato sierico a $< 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) è risultata simile in entrambi i gruppi.

Pazienti pediatrici:

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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 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 alendronato è risultato efficace quando è stato somministrato almeno 30 minuti prima del primo alimento o bevanda della giornata.

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 stato di equilibrio, esclusivo dell'osso, è almeno di 28 litri. Le concentrazioni plasmatiche di farmaco 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 dose endovenosa singola di alendronato marcato con ^{14}C , circa il 50% della radioattività è stato escreto nelle urine entro 72 ore e non è stata riscontrata radioattività, se non minima, nelle feci. Dopo somministrazione endovenosa singola 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.

Caratteristiche nei pazienti

Gli studi preclinici mostrano che il farmaco che non si deposita nell'osso è rapidamente escreto nelle urine. Non è stata rilevata evidenza di saturazione della captazione da parte del tessuto osseo a seguito di somministrazione cronica di dosi endovenose cumulative fino a 35 mg/kg negli animali. 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 "Posologia e modo di somministrazione").

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non indicano alcun rischio specifico nell'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza, tossicità a dose ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogeno. Studi nei ratti hanno mostrato che il trattamento con alendronato durante la gravidanza è stato associato a distocia legata all'ipocalcemia nelle madri. 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.

6.0 Informazioni farmaceutiche

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, lattosio anidro, croscarmellosa sodica, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

36 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Astuccio in cartone litografato e blister contenente 4 compresse.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione. Eventuali precauzioni da prendere per l'eliminazione del medicinale utilizzato e dei rifiuti derivati da tale medicinale

Nessuna.

7 Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Genetic S.p.A. – Via G. Della Monica 26 – 84083 Castel San Giorgio (SA)

8 Numero di autorizzazione all'immissione in commercio

ALENDRONATO PENZA PHARMA "70 mg compresse" 4 compresse in blister OPA/ALU/PVC-AL AIC n: 038649012

ALENDRONATO PENZA PHARMA "70 mg compresse" 12 compresse in blister OPA/ALU/PVC-AL AIC n: 038649024

9 Data di prima autorizzazione o rinnovo

10/04/2014

10 Data di revisione del testo

17/10/2020

Agenzia Italiana del Farmaco