

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACIDO ALENDRONICO ALTER 70 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 70 mg di acido alendronico (equivalenti a 91,35 mg di sodio alendronato triidrato).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con Film, bianca.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale. L'ACIDO ALENDRONICO ALTER riduce il rischio di fratture vertebrali e dell'anca.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è una compressa rivestita con film di ACIDO ALENDRONICO ALTER 70 mg in monosomministrazione settimanale, per uso orale.

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 dei benefici e dei potenziali rischi di ACIDO ALENDRONICO ALTER sul singolo paziente, in particolare dopo 5 o più anni di uso.

Modo di somministrazione

Per permettere un adeguato assorbimento dell'ACIDO ALENDRONICO ALTER:

- ACIDO ALENDRONICO ALTER va preso almeno 30 minuti prima di mangiare, bere o prendere altri medicinali per la prima volta nella giornata, solo con acqua semplice. È probabile che l'assunzione di altre bevande (compresa acqua minerale), di alimenti e di alcuni medicinali riduca l'assorbimento dell'ALENDRONATO (vedere paragrafo 4.5).

Per facilitare la somministrazione nello stomaco e quindi ridurre il potenziale di irritazione/eventi indesiderati locali ed esofagei (vedere paragrafo 4.4):

- ACIDO ALENDRONICO ALTER va deglutito al mattino solo dopo essersi alzati, con un bicchiere colmo di acqua (non meno di 200 ml).
- I pazienti devono esclusivamente ingerire ACIDO ALENDRONICO ALTER intero. I pazienti non devono schiacciare, masticare né sciogliere la compressa in bocca, a causa del rischio di ulcerazione orofaringea.

- I pazienti non devono sdraiarsi fintanto che non abbiano mangiato qualcosa, il che deve avvenire almeno 30 minuti dopo l'assunzione della compressa.
- I pazienti non devono sdraiarsi per almeno 30 minuti dopo aver assunto ACIDO ALENDRONICO ALTER.
- ACIDO ALENDRONICO ALTER non deve essere assunto prima di coricarsi né prima di alzarsi il mattino.
- I pazienti devono assumere integratori di calcio e di vitamina D se l'apporto dietetico non è adeguato (vedere paragrafo 4.4).

#### *Uso negli anziani:*

Negli studi clinici non sono emerse differenze correlate all'età per quanto riguarda i profili di efficacia e di sicurezza dell'ALENDRONATO. Pertanto, non è necessario regolare la dose negli anziani.

#### *Uso in caso di compromissione della funzione renale*

Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti con VFG (velocità filtrazione glomerulare) oltre 35 ml/min. Non si consiglia di somministrare ACIDO ALENDRONICO ALTER ai pazienti con insufficienza renale e con VFG al di sotto di 35 ml/min, a causa della scarsa esperienza.

#### *Uso nei bambini (di meno di 18 anni)*

L'uso dell'ACIDO ALENDRONICO ALTER 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)

L'ALENDRONATO non è stato studiato nel trattamento dell'osteoporosi da glucocorticoidi.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Patologie dell'esofago e altri fattori che ritardano lo svuotamento esofageo, come stenosi o acalasia.
- Incapacità di rimanere alzati o seduti con il busto eretto per almeno 30 minuti.
- Ipocalcemia.

Vedere anche paragrafo 4.4.

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

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

L'ACIDO ALENDRONICO ALTER può causare irritazione locale della mucosa del tratto gastrointestinale superiore. A causa del rischio di aggravamento della patologia di base, usare cautela nel somministrare ACIDO ALENDRONICO ALTER a pazienti con patologie attive a livello del tratto gastrointestinale superiore, ad esempio disfagia, malattia esofagea, gastrite, duodenite, ulcere, oppure con recente anamnesi (negli ultimi 12 mesi) di grave patologia gastrointestinale, come ulcera peptica o con sanguinamento gastrointestinale attivo, oppure reduci da un intervento chirurgico del tratto gastrointestinale superiore, esclusa la piloroplastica (vedere paragrafo 4.3). In pazienti con esofago di Barrett già noto, i medici prescrittori devono valutare i benefici ed i rischi potenziali dell'ACIDO ALENDRONICO ALTER su base individuale.

Nei pazienti in trattamento con ACIDO ALENDRONICO ALTER sono state riportate reazioni esofagee (talvolta gravi e necessitanti il ricovero), come esofagite, ulcere ed erosioni esofagee, in rari casi seguite da stenosi esofagee. Pertanto, i medici devono prestare particolare attenzione alla comparsa di segni o sintomi indicativi di possibile reazione esofagea e i pazienti devono essere istruiti a interrompere l'assunzione di

ACIDO ALENDRONICO ALTER e rivolgersi a un medico se insorgono sintomi di irritazione esofagea, quali disfagia, deglutizione dolorosa o dolore retrosternale, insorgenza o peggioramento di pirosi.

Il rischio di eventi indesiderati gravi a livello esofageo sembra maggiore nei pazienti che non assumono l'ACIDO ALENDRONICO ALTER in modo corretto e/o che continuano ad assumerlo anche dopo l'esordio di sintomatologia indicativa di irritazione esofagea. È molto importante fornire al paziente istruzioni complete sulle modalità di assunzione, e che egli le comprenda appieno (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono essere informati che il mancato rispetto delle presenti istruzioni può accrescere il rischio dell'esordio di problemi esofagei.

Sebbene dalle numerose sperimentazioni cliniche non sia emerso un innalzamento del rischio, sono stati riferiti rari casi (post-marketing) di ulcere gastriche e duodenali, talvolta gravi e con complicanze.

#### *Osteonecrosi mandibolare*

Nei pazienti affetti da cancro e trattati con regimi che comprendevano principalmente bifosfonati per via endovenosa è stata riferita osteonecrosi mandibolare, generalmente associata a estrazione dentale e/o infezione locale (compresa osteomielite). Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi. Sono stati segnalati casi di osteonecrosi mandibolare anche in pazienti con osteoporosi in trattamento con bifosfonati orali.

Considerare i fattori di rischio seguenti al momento di valutare il rischio dello sviluppo di osteonecrosi mandibolare per il soggetto:

- potenza del bifosfonato (massima per l'acido zoledronico), via di somministrazione (vedere sopra) e dose cumulativa
- cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, tabagismo
- anamnesi di malattie dentarie, scarsa igiene orale, malattia periodontale, procedure odontoiatriche invasive e protesi sub-ottimali.

Prima di somministrare bifosfonati orali a pazienti con scarso stato dentario deve essere preso in considerazione un esame odontoiatrico con appropriate misure preventive.

Durante il trattamento, se possibile questi pazienti devono evitare procedure odontoiatriche di tipo invasivo. Nei pazienti che sviluppano osteonecrosi mandibolare durante la terapia con bifosfonati, la chirurgia odontoiatrica può aggravare i disturbi. Non vi sono dati disponibili per i pazienti che richiedono procedure odontoiatriche, in merito alla possibile riduzione del rischio di osteonecrosi mandibolare con la cessazione della terapia con bifosfonati. Il programma di gestione di ciascun paziente deve basarsi sul giudizio clinico del medico curante e sulla valutazione caso per caso del rapporto rischio/beneficio.

Durante il trattamento con bifosfonati tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere buoni livelli di igiene orale, a sottoporsi a regolari controlli dal dentista e a segnalare qualsiasi sintomo orale, come mobilità dentale, dolore o gonfiore.

#### *Osteonecrosi del canale uditivo*

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 infezioni 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 in trattamento con bifosfonati è stato segnalato dolore osseo, articolare e/o muscolare. Nell'esperienza post-marketing, raramente questi sintomi sono stati di entità grave e/o hanno causato disabilità (vedere paragrafo 4.8). I tempi di esordio dei sintomi hanno variato da un giorno a vari mesi dall'inizio del trattamento. Gran parte dei pazienti ha trovato sollievo dai sintomi una volta cessata la terapia. In un sottogruppo di pazienti, con una nuova somministrazione dello stesso farmaco o di un altro bifosfonato si avevano recidive 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. E' stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bisfosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale.

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

#### *Dose dimenticata*

I pazienti devono essere informati che se dimenticano una dose di ACIDO ALENDRONICO ALTER, dovranno prendere una compressa il mattino successivo al giorno in cui se ne sono accorti. Inoltre, non devono prendere due compresse lo stesso giorno ma tornare alla consueta assunzione di una compressa alla settimana, nel giorno prestabilito.

#### *Compromissione renale*

L'uso di ACIDO ALENDRONICO ALTER non è consigliato nei pazienti con compromissione della funzione renale e VFG inferiore a 35 ml/min.(vedere paragrafo 4.2).

#### *Metabolismo osseo e minerale*

Per l'osteoporosi devono essere prese in considerazione cause diverse da carenza di estrogeni ed età.

Prima di iniziare il trattamento con ACIDO ALENDRONICO ALTER bisogna correggere l'ipocalcemia (vedere paragrafo 4.3). Si devono trattare efficacemente anche i disturbi che interferiscono con il metabolismo dei minerali (come la carenza di vitamina D e l'ipoparatiroidismo). Nei pazienti affetti da tali condizioni cliniche, durante il trattamento con ACIDO ALENDRONICO ALTER monitorare i livelli sierici di calcio e la comparsa di sintomi ipocalcemicici.

Considerati gli effetti positivi dell'ACIDO ALENDRONICO ALTER nell'incremento della mineralizzazione dell'osso, sono possibili riduzioni dei livelli sierici di calcio e di fosfato, in particolare nei pazienti che

assumono glucocorticoidi, nei quali l'assorbimento del calcio potrebbe essere ridotto. Normalmente si tratta di diminuzioni contenute e asintomatiche. Tuttavia, vi sono state rare segnalazioni di ipocalcemia sintomatica, che occasionalmente sono state di grave entità e sono spesso insorte in pazienti con condizioni predisponenti (es. ipoparatiroidismo, deficit di vitamina D e malassorbimento di calcio).

Nei pazienti trattati con glucocorticoidi è particolarmente importante assicurare un adeguato apporto di calcio e di vitamina D.

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

È probabile che l'assunzione concomitante di cibi e bevande (compresa acqua minerale), integratori di calcio, antiacidi e di alcuni medicinali orali interferisca con l'assorbimento dell'ALENDRONATO. Pertanto i pazienti devono attendere almeno 30 minuti dall'assunzione di ALENDRONATO, prima di assumere altri medicinali orali (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

Non si prevedono altre interazioni di rilevanza clinica con medicinali. Alcuni pazienti all'interno degli studi clinici hanno ricevuto estrogeno (intravaginale, transdermico od orale) mentre assumevano ALENDRONATO. Non sono stati identificati effetti avversi attribuibili al loro uso concomitante.

Poiché l'uso dei FANS è associato a irritazione gastrointestinale, usare cautela durante l'assunzione concomitante con l'ACIDO ALENDRONICO ALTER.

Sebbene non siano stati effettuati studi specifici di interazione, negli studi clinici l'ALENDRONATO è stato usato in concomitanza con vari medicinali prescritti comunemente, senza evidenze di interazioni cliniche avverse.

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

##### *Uso durante la gravidanza*

L'ACIDO ALENDRONICO ALTER non deve essere usato in gravidanza. Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso dell'ALENDRONATO in donne in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, o lo sviluppo postnatale. L'ALENDRONATO somministrato ai ratti durante la gravidanza ha causato distocia associata a ipocalcemia (vedere paragrafo 5.3).

##### *Uso durante l'allattamento*

Non è noto se l'ALENDRONATO venga escreto nel latte materno. Considerata l'indicazione, l'ACIDO ALENDRONICO ALTER non deve essere usato 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 o sull'uso di macchinari. Tuttavia, alcune reazioni avverse segnalate con ACIDO ALENDRONICO ALTER possono influire sulla capacità da parte di alcuni pazienti di guidare veicoli e usare macchinari. Le risposte dei singoli pazienti ad ACIDO ALENDRONICO ALTER possono variare (vedere paragrafo 4.8).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

In uno studio di un anno su donne in postmenopausa con osteoporosi, i profili complessivi di sicurezza per l'ALENDRONATO 70 mg/settimana (n=519) e per l'ALENDRONATO 10 mg/die (n=370) sono risultati simili.

In due studi di tre anni con disegno pressoché identico in donne in postmenopausa (ALENDRONATO 10 mg: N=196, placebo: n=397), i profili complessivi di sicurezza per l'ALENDRONATO 10 mg/die e il placebo sono risultati simili.

Reazioni avverse segnalate dagli sperimentatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente associate al farmaco, sono presentate nella tabella che segue se insorte in  $\geq 1\%$  in uno dei gruppo trattati all'interno dello studio di un anno, oppure in  $\geq 1\%$  dei pazienti trattati con ALENDRONATO 10 mg/die e con incidenza superiore rispetto ai pazienti che ricevevano placebo negli studi di tre anni:

	Studio di un anno		Studi triennali	
	ALENDRONATO 70 mg (n = 519) %	ALENDRONATO 10 mg/die (n = 370) %	ALENDRONATO 10 mg/die (n = 196) %	placebo (n = 397) %
<b>Patologie gastrointestinali</b>				
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
<b>Patologie muscoloscheletriche</b>				
dolore muscoloscheletrico (osseo, muscolare o articolare)	2,9	3,2	4,1	2,5
crampi muscolari	0,2	1,1	0,0	1,0
<b>Patologie del sistema nervoso</b>				
cefalea	0,4	0,3	2,6	1,5

Nel corso degli studi clinici e/o dell'uso post-marketing sono state inoltre segnalate le seguenti reazioni avverse:

[Molto comune ( $< 1/10$ ) Comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), Non comune ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$  comprese le segnalazioni isolate)]

Disturbi del sistema immunitario:	Raro: reazioni di ipersensibilità incluso orticaria ed angioedema
Disturbi del metabolismo e della nutrizione:	Raro: ipocalcemia sintomatica spesso in associazione con condizioni predisponenti§
Patologie del sistema nervoso:	Comune: cefalea, capogiri† Non comune: disgeusia†
Patologie dell'occhio:	Non comune: infiammazione degli occhi (uveite,

	sclerite, episclerite)
Patologie dell'orecchio e del labirinto:	Comune: vertigine†
Patologie gastrointestinali:	Comune: dolore addominale, dispepsia, stitichezza diarrea, flatulenza ulcera esofagea*, disfagia*, gonfiore addominale, rigurgito acido Non comune: nausea, vomito, gastrite, esofagiti*, erosioni esofagee*, melena† Raro: stenosi esofagea*, ulcerazione orofaringea*, sintomi di perforazione del tratto gastrointestinale superiore (perforazione, ulcere, emorragia) §
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:	Comune: alopecia†, prurito† Non comune: rash, eritema Raro: rash con fotosensibilità, gravi reazioni della pelle, inclusa sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica#
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune: dolore muscolo scheletrico (ossa, muscolo o articolazione) che in alcuni casi è grave† § Comune: gonfiore delle articolazione† Raro: osteonecrosi, della mandibola§, fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bifosfonati)1 Molto raro: osteonecrosi del canale uditivo esterno (Reazioni avverse per la classe dei bisfosfonati)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune: astenia†, edema periferico† Non comune: sintomi transitori come in una fase di risposta acuta (mialgia, malessere e raramente febbre) tipicamente all'inizio della terapia†
§vedere paragrafo 4.4 † la frequenza negli studi clinici è simile nel gruppo trattato col farmaco e in quello trattato con placebo *vedere paragrafi 4.2 e 4.4 # queste reazioni avverse sono state riportate dopo la commercializzazione. La frequenza rara è stata stimata in base ai relativi studi clinici. 1 identificato dopo commercializzazione	

## Esami di laboratorio

Negli studi clinici sono state osservate riduzioni asintomatiche, lievi e transitorie nei livelli di calcio e di fosfato nel siero, rispettivamente nel 18 e nel 10% dei pazienti trattati con ALENDRONATO 10 mg/die, rispetto a circa il 12 e il 3% dei pazienti che ricevevano placebo. Tuttavia, l'incidenza delle riduzioni di calcio sierico fino a <8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) e di fosfato sierico fino a 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) è risultata simile in entrambi i gruppi trattati.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## 4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio orale può portare a ipocalcemia, ipofosfatemia ed eventi indesiderati gastrointestinali, come vomito, pirosi gastrica, esofagite, gastrite o ulcera.

Non sono disponibili informazioni specifiche per il trattamento del sovradosaggio con ALENDRONATO. Somministrare latte o antiacidi che si legano all'ALENDRONATO. A causa del rischio di irritazione esofagea, non provocare il vomito e tenere il paziente in posizione completamente eretta.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci che agiscono sulla struttura e mineralizzazione ossee, bifosfonati  
Codice ATC: M05B A04

Il principio attivo, ALENDRONATO, è un bifosfonato che inibisce il riassorbimento osseo osteoclastico, senza effetto diretto sull'osteogenesi. Gli studi preclinici hanno evidenziato la preferenza dell'ALENDRONATO alla localizzazione nei siti di riassorbimento attivo. L'attività osteoclastica viene inibita, ma senza interferire con il reclutamento o l'accorpamento degli osteoclasti. L'osso formato mediante il trattamento con ALENDRONATO è qualitativamente normale.

#### *Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale*

L'osteoporosi è definita come densità minerale ossea (BMD) spinale o dell'anca inferiore di 2,5 deviazioni standard (DS) al valore medio di una normale popolazione giovane, oppure come pregressa frattura di fragilità, indipendentemente dalla BMD.

L'equivalenza terapeutica di ALENDRONATO 70 mg una volta la settimana (n=519) rispetto ad ALENDRONATO 10 mg una volta al giorno (n=370) è stata dimostrata all'interno di uno studio multicentrico di un anno su donne osteoporotiche in postmenopausa. Gli aumenti medi dal basale nella BMD spinale a un anno erano 5,1% (IC 95%): 4,8, 5,4%) nel gruppo di 70 mg/ settimana, e 5,4% (OC 95%: 5,0, 5,8%) nel gruppo di 10 mg/die. Gli aumenti medi della BMD erano di 2,3% e 2,9% in corrispondenza del collo femorale, e 2,9% e 3,1% per l'anca totale, rispettivamente per il gruppo di 70 mg/settimana e per il gruppo di 10 mg/die. I due gruppi di trattamento erano simili anche in termini degli aumenti della BMD in corrispondenza di altri siti scheletrici.

Gli effetti dell'ALENDRONATO su massa ossea e incidenza di fratture nelle donne postmenopausali sono stati esaminati in due studi iniziali sull'efficacia, di disegno identico (n=994), nonché nello studio Fracture Intervention Trial (FIT: n=6.459).

Nell'ambito degli studi iniziali di efficacia, a tre anni gli aumenti della densità minerale ossea media (BMD) con ALENDRONATO 10 mg/die, a rapporto con il placebo, erano pari a 8,8%, 5,9% e 7,8%, rispettivamente per colonna vertebrale, collo femorale e trocantere. Anche la BMD scheletrica totale è aumentata notevolmente. Vi è stata una riduzione del 48% (ALENDRONATO 3,2% contro placebo 6,2%) nella percentuale di pazienti trattate con ALENDRONATO che hanno sofferto una o più fratture vertebrali, rispetto alle pazienti che hanno ricevuto placebo. Nella fase di estensione di due anni per questi studi, la BMD spinale e trocanterica continuava ad aumentare, mentre quella relativa a collo femorale e scheletro *in toto* veniva mantenuta.

Lo studio FIT ha comportato due studi controllati verso placebo, con assunzione giornaliera di ALENDRONATO (5 mg/die per due anni e 10 mg/die per uno o due anni supplementari):

FIT 1: Uno studio triennale di 2.027 pazienti con almeno una frattura vertebrale (da compressione) al basale. In questo studio, l'assunzione giornaliera di ALENDRONATO ha ridotto del 47% l'incidenza di 1 frattura vertebrale *de novo* (ALENDRONATO 7,9% contro placebo 15,0%). Inoltre, è stata riscontrata una riduzione statisticamente significativa nell'incidenza di fratture a carico dell'anca (1,1% contro 2,2% - un calo del 51%).



FIT 2: Uno studio quadriennale di 4.432 pazienti con bassa massa ossea, ma non presentanti alcuna frattura vertebrale al basale. In questo studio è stata osservata una differenza significativa nell'analisi del sottogruppo di donne osteoporotiche (37% della popolazione globale che corrispondono alla suddetta definizione di osteoporosi) in termini di incidenza di fratture dell'anca (ALENDRONATO 1,0% contro placebo 2,2% - un calo del 56%) e di incidenza di 1 frattura vertebrale (2,9% contro 5,8% - un calo 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 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 farmacodinamiche

### *Assorbimento*

Rispetto a una dose endovenosa di riferimento, nelle donne la biodisponibilità orale media dell'ALENDRONATO è stata dello 0,64% per dosi fra 5 e 70 mg, somministrate dopo digiuno notturno e due ore prima di una normale colazione. Allo stesso modo la biodisponibilità si è ridotta a valori stimati fra 0,46% e 0,39% con la somministrazione di ALENDRONATO un'ora o mezz'ora prima della normale colazione. Negli studi sull'osteoporosi l'ALENDRONATO ha dimostrato efficacia se somministrato almeno 30 minuti prima dell'assunzione iniziale di cibo o bevande nell'arco della giornata.

La biodisponibilità è risultata trascurabile indipendentemente dalla somministrazione dell'ALENDRONATO con una colazione standardizzata, o fino a due ore dopo una colazione standardizzata. La somministrazione concomitante di ALENDRONATO e caffè o succo d'arancia ha ridotto circa del 60% la biodisponibilità.

Nei soggetti sani, l'assunzione orale di prednisone (20 mg tre volte/die per cinque giorni) non ha causato azioni di rilevanza clinica nella biodisponibilità orale dell'ALENDRONATO (incremento medio fra il 20 e il 44%).

### *Distribuzione*

Studi nei ratti mostrano che l'ALENDRONATO si distribuisce temporaneamente nei tessuti molli a seguito della somministrazione endovenosa di 1 mg/kg, ma successivamente si ridistribuisce con rapidità all'osso, oppure viene escreto nelle urine. Il volume medio di distribuzione allo steady-state, ad eccezione dell'osso, è almeno 28 litri nell'uomo. Le concentrazioni plasmatiche del farmaco dopo dosi orali terapeutiche sono troppo esigue per il rilevamento analitico (< 5 ng/ml). Il legame con le proteine plasmatiche nell'uomo è circa del 78%.

### *Biotrasformazione*

Non esiste evidenza che l'ALENDRONATO sia metabolizzato negli animali o nell'uomo.

### *Eliminazione*

In seguito ad assunzione di una singola dose endovenosa di ALENDRONATO marcato con <sup>14</sup>C, circa il 50% della radioattività veniva escreto nelle urine nel giro di 72 ore, mentre la radioattività recuperata nelle feci era scarsa o nulla. Dopo una singola dose endovenosa di 10 mg, la clearance renale dell'ALENDRONATO è stata 71 ml/min, mentre la clearance sistemica non ha superato 200 ml/min. Le concentrazioni nel plasma si

sono ridotte di oltre il 95% entro sei ore dalla somministrazione endovenosa. Nell'uomo, l'emivita terminale viene stimata superiore a dieci anni, il che attesta la liberazione di ALENDRONATO dallo scheletro. L'ALENDRONATO non viene escreto attraverso i sistemi di trasporto degli acidi o delle basi dei reni nei ratti, pertanto non si prevedono interferenze con l'escrezione di altri medicinali da parte di questi sistemi nell'uomo.

#### *Caratteristiche nei pazienti*

Studi preclinici mostrano che il medicinale non depositatosi nell'osso viene escreto rapidamente nelle urine. Con la posologia cronica con dosi e.v. cumulative fino a 35 mg/kg, negli animali non è emersa evidenza di saturazione. Malgrado non vi siano informazioni cliniche disponibili, è probabile che, analogamente a quanto avviene negli animali, l'eliminazione renale di ALENDRONATO si riduca nei pazienti con funzione renale compromessa. Pertanto, in questi pazienti è prevedibile maggiore accumulo osseo di ALENDRONATO (vedere paragrafo 4.2).

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

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza, tossicità per dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Studi nei ratti dimostrano che il trattamento con ALENDRONATO durante la gravidanza è associato a distocia durante il parto, legata ad ipocalcemia.

Nell'ambito degli studi, i ratti trattati con dosi elevate mostravano maggiore incidenza di ossificazione fetale incompleta. Non è nota la rilevanza di questi risultati per l'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Alendronato sodico triidrato  
Cellulosa microcristallina (Avicel Ph 102)  
Croscarmellosa sodica (Ac-Di-Sol)  
Silice colloidale anidra (Aerosil 200)  
Sodio stearil fumarato (Pruv)

#### Rivestimento:

Opadry 20A28569 (Ipromellosa, Talco)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Nessuna

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

2 compresse rivestite con film, in blister

4 compresse rivestite con film, in blister

8 compresse rivestite con film, in blister  
12 compresse rivestite con film, in blister

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

LABORATORI ALTER S.r.l.  
via Egadi, 7  
20144 Milano

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

041538012 –ACIDO ALENDRONICO ALTER “70 mg compresse film-rivestite” – 2 compresse  
041538024 - ACIDO ALENDRONICO ALTER “70 mg compresse film-rivestite” – 4 compresse  
041538036- ACIDO ALENDRONICO ALTER “70 mg compresse film-rivestite” –8 compresse  
041538048 - ACIDO ALENDRONICO ALTER “70 mg compresse film-rivestite” – 12 compresse

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

23/01/2013

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