

## **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

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

Alendronato AHCL 10 mg Compresse

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

Ciascuna compressa contiene 10 mg di acido alendronico (come alendronato sodico)

Eccipienti: Ciascuna compressa contiene 38,867 mg di lattosio anidro

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa

Compressa biconvessa, di forma ovale, di colore da bianco a biancastro, con '10' impresso su un lato e liscia sull'altro lato.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

- Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale. L'acido alendronico riduce il rischio di fratture vertebrali e dell'anca.
- Trattamento dell'osteoporosi negli uomini a maggiore rischio di frattura. È stata dimostrata una riduzione nell'incidenza di fratture vertebrali, ma non di fratture non vertebrali.
- Profilassi dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi.

I fattori di rischio spesso associati allo sviluppo dell'osteoporosi comprendono costituzione esile, anamnesi familiare di osteoporosi, menopausa precoce, massa ossea moderatamente bassa e terapia con glucocorticoidi a lungo termine, particolarmente con dosi elevate (15 mg/giorno).

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

Solo per uso orale.

Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale:

Il dosaggio consigliato è 10 mg una volta al giorno.

Trattamento dell'osteoporosi nell'uomo:

Il dosaggio consigliato è 10 mg una volta al giorno.

Trattamento e prevenzione dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi:

Per le donne in età post-menopausale che non ricevono la terapia estrogena, la dose consigliata è 10 mg una volta al giorno. Per le altre popolazioni di pazienti, vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto per i preparati che contengono 5 mg di alendronato.

Per ottenere l'assorbimento soddisfacente dell'alendronato, le compresse di acido alendronico devono essere assunte a stomaco vuoto immediatamente dopo essersi alzati al mattino, solo con acqua semplice, almeno 30 minuti prima di qualsiasi alimento, bevanda o altro medicinale della giornata. Altre bevande (inclusa l'acqua minerale), il cibo e alcuni farmaci possono ridurre l'assorbimento dell'alendronato (vedere paragrafo 4.5).

Per facilitare il rilascio a livello gastrico e ridurre così il rischio di irritazione/effetti collaterali a livello locale ed esofageo (vedere paragrafo 4.4)

- Le compresse di acido alendronico devono essere ingerite al mattino solo dopo essersi alzati dal letto, con un bicchiere colmo d'acqua (non meno di 200 ml).
- Le compresse di acido alendronico devono essere ingerite intere. Non devono essere masticate, succhiate o lasciate sciogliere in bocca, a causa del rischio di ulcerazione orofaringea.
- I pazienti non devono distendersi fino a quando non hanno consumato il primo pasto del giorno, che deve avvenire almeno 30 minuti dopo l'assunzione della compressa.
- I pazienti non devono distendersi per 30 minuti dopo l'assunzione delle compresse di acido alendronico.
- Acido alendronico Compresse non deve essere assunto prima di coricarsi la sera o prima di alzarsi dal letto al mattino.

I pazienti devono assumere integratori di calcio e di vitamina D nel caso in cui il loro apporto con la dieta sia inadeguato (vedere paragrafo 4.4).

Uso nei pazienti anziani: Negli studi clinici non sono emerse differenze correlate all'età relativamente ai profili di efficacia o di sicurezza dell'alendronato. Pertanto non si rendono necessarie titolazioni della dose per i pazienti anziani.

Uso in caso di alterata funzionalità renale

Nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (GFR) maggiore di 35 ml/min non sono necessarie titolazioni della dose. L'alendronato non è consigliato nei pazienti con alterata funzionalità renale, se la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) è inferiore a 35 ml/min, perché non è stata acquisita esperienza a riguardo.

Uso in caso di alterata funzionalità epatica. Non sono necessarie titolazioni della dose.

Pazienti pediatrici: L'alendronato sodico non è raccomandato per l'uso nei bambini di età inferiore ai 18 anni a causa di dati insufficienti sulla sicurezza e l'efficacia in condizioni associate all'osteoporosi pediatrica (vedere anche paragrafo 5.1).

La durata ottimale del trattamento con bisfosfonati per l'osteoporosi non è stata stabilita. Il bisogno di trattamento continuo deve essere rivalutato periodicamente in base ai benefici e ai rischi potenziali di Acido alendronico 10 mg Compresse su una base individuale, particolarmente dopo 5 anni o più di uso.

### 4.3 Controindicazioni

Acido alendronico Compresse è controindicato in caso di:

- Anormalità esofagee e altri fattori che ritardano lo svuotamento dell'esofago, come stenosi o acalasia.
- Incapacità di stare in piedi o seduti con il busto eretto per almeno 30 minuti.
- Ipersensibilità all'acido alendronico o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'acido alendronico può causare irritazione locale della mucosa del tratto gastrointestinale superiore. A causa del rischio potenziale di peggioramento della patologia di base, è necessario agire con cautela nel somministrare l'acido alendronico a pazienti con patologie attive del tratto gastrointestinale superiore, quali disfagia, patologia esofagea, gastrite, duodenite o ulcere o con storia recente (nel corso dell'ultimo anno) di grave malattia gastrointestinale, come ulcera peptica o sanguinamento gastrointestinale in corso o intervento chirurgico al tratto gastrointestinale superiore, diverso dalla piloroplastica (vedere paragrafo 4.3). In pazienti con esofago di Barrett già noto, i medici prescrittori devono valutare i benefici ed i rischi potenziali dell'alendronato su base individuale.

Sono state segnalate reazioni esofagee (in alcuni casi gravi e con necessità di ricovero ospedaliero), quali esofagite, ulcere esofagee ed erosioni esofagee, raramente seguite da stenosi o perforazione esofagea, in pazienti trattati con acido alendronico. I medici devono quindi prestare attenzione alla comparsa di qualsiasi segno o sintomo che indichi la presenza di una possibile reazione esofagea e devono avvisare i pazienti di interrompere l'assunzione dell'acido alendronico e di rivolgersi ad un medico, nel caso in cui si verificano sintomi di irritazione esofagea, quali disfagia, dolore alla deglutizione o dolore retrosternale, insorgenza o peggioramento di pirosi.

Il rischio di effetti avversi gravi a livello esofageo sembra essere maggiore nei pazienti che non assumono Acido alendronico Compresse in maniera appropriata e/o che continuano ad assumere Acido alendronico Compresse dopo la comparsa di sintomi indicativi di irritazione esofagea. È molto importante che il paziente conosca e comprenda tutte le modalità di assunzione del farmaco (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono essere informati che, se non vengono seguite queste istruzioni, può aumentare il loro rischio di problemi esofagei.

Mentre in ampi studi non è stato osservato un aumento dei rischi, (dopo l'immissione in commercio del farmaco) sono stati riferiti casi rari di ulcere gastriche e duodenali, alcuni dei quali gravi e con complicazioni.

L'osteonecrosi della mascella, generalmente associata ad estrazione dentale e/o ad infezione locale (inclusa osteomielite) è stata riferita in pazienti con cancro in trattamento con regimi terapeutici comprendenti bisfosfonati somministrati principalmente per via endovenosa. Molti di questi pazienti erano anche trattati con chemioterapia e corticosteroidi. L'osteonecrosi della mascella è stata inoltre riferita in pazienti con osteoporosi in trattamento con bisfosfonati orali.

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

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

Prima di iniziare la terapia con bisfosfonati in pazienti in condizioni di salute dentale scadente deve essere presa in considerazione la necessità di un esame dentale con le appropriate procedure dentistiche preventive.

Durante il trattamento, questi pazienti devono evitare, se possibile, le procedure dentarie invasive. Nei pazienti che sviluppano osteonecrosi della mascella durante la terapia con i bisfosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i

pazienti che necessitano di chirurgia dentaria, non sono disponibili dati per suggerire se l'interruzione del trattamento con i bisfosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mascella.

Il giudizio clinico del medico curante dovrebbe guidare il piano terapeutico di ciascun paziente sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

Durante il trattamento con i bifosfonati, tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, a sottoporsi a periodici controlli odontoiatrici, e a segnalare qualsiasi tipo di sintomo orale quale mobilità dentale, dolore, o gonfiore.

Fratture da stress (conosciute anche come fratture da insufficienza) della diafisi prossimale del femore sono state riferite in pazienti trattati a lungo termine con acido alendronico (tempo di insorgenza compreso nella maggior parte dei casi tra 18 mesi e 10 anni). Le fratture si sono verificate dopo un trauma minimo o in assenza di trauma e alcuni pazienti hanno accusato dolore a livello della coscia, spesso associato a reperti diagnostici per immagini di fratture ossee da stress, insorte da settimane a mesi prima del manifestarsi di una frattura completa del femore. Spesso le fratture sono bilaterali; per questa ragione nei pazienti trattati con bisfosfonati che hanno avuto una frattura della diafisi femorale deve essere controllato il femore controlaterale. È stata inoltre riportata una limitata guarigione di queste fratture. In pazienti con frattura da stress è consigliabile l'interruzione della terapia con bisfosfonati in base alla valutazione del paziente, effettuata sul profilo individuale rischio/beneficio.

Nei pazienti trattati con bisfosfonati sono stati riferiti dolori ossei, articolari e/o muscolari. Nell'esperienza post-marketing, questi sintomi sono stati raramente gravi e/o invalidanti (vedere paragrafo 4.8). Il tempo di esordio dei sintomi è risultato variabile, da un giorno a diversi mesi dall'inizio del trattamento e nella maggior parte dei pazienti l'interruzione della terapia ha dato luogo ad un sollievo dei sintomi. Un sottogruppo di pazienti ha avuto una ricaduta dei sintomi in seguito ad una nuova somministrazione dello stesso farmaco o di un altro bisfosfonato.

Acido alendronico Compresse è sconsigliato per i pazienti con alterata funzionalità renale, quando la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) è inferiore a 35 ml/min, (vedere paragrafo 4.2). Si devono considerare cause di osteoporosi diverse dalla carenza di estrogeni, dall'invecchiamento e dall'uso di glucocorticoidi.

L'ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare la terapia con l'acido alendronico (vedere paragrafo 4.3). Anche gli altri disturbi che influiscono sul metabolismo minerale (come carenza di vitamina D e ipoparatiroidismo) devono essere trattati efficacemente. Nei pazienti con queste patologie, devono essere monitorati il livello di calcio nel siero e i sintomi di ipocalcemia durante la terapia con l'acido alendronico.

A causa degli effetti positivi dell'acido alendronico sull'incremento della mineralizzazione dell'osso, possono verificarsi diminuzioni dei livelli sierici del calcio e del fosfato, specialmente in pazienti che assumono glucocorticoidi, nei quali l'assorbimento del calcio può essere ridotto. In genere queste diminuzioni sono limitate e asintomatiche. Sono stati tuttavia riferiti casi rari di ipocalcemia sintomatica, che è stata occasionalmente grave ed è comparsa spesso in pazienti con patologie predisponenti (ad es. ipoparatiroidismo, carenza di vitamina D e malassorbimento del calcio).

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

Fratture atipiche del femore

Sono state riportate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia a lungo termine con bisfosfonati per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte possono verificarsi in qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato a evidenze di diagnostica per immagini 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 individuale beneficio rischio.

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.

#### Eccipienti

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

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

Se assunti contemporaneamente, è probabile che il cibo e le bevande (inclusa l'acqua minerale), gli integratori del calcio, gli antiacidi e alcuni medicinali assunti per via orale interferiscano con l'assorbimento dell'acido alendronico. I pazienti devono pertanto attendere almeno 30 minuti dopo l'assunzione di Acido alendronico Compresse prima di assumere qualsiasi altro medicinale per via orale.

Non si prevedono altre interazioni farmacologiche clinicamente significative. Due studi clinici durati uno o due anni in donne osteoporotiche in età post-menopausale hanno valutato l'uso concomitante della terapia ormonale sostitutiva (estrogeno ± progestinico) e Acido alendronico Compresse (5.1 'Proprietà farmacodinamiche, Uso concomitante con terapia estrogenica/ormonale sostitutiva (HRT)'). L'uso combinato di acido alendronico e HRT ha dato luogo a maggiori aumenti della massa ossea, con maggiori riduzioni del turnover osseo, rispetto a quanto osservato con entrambi i trattamenti da soli. In questi studi, il profilo di sicurezza e di tollerabilità dell'associazione è risultato coerente con quelli dei singoli trattamenti).

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 sulle interazioni, in studi clinici, l'acido alendronico è stato utilizzato in concomitanza a diversi altri farmaci comunemente prescritti, senza alcuna evidenza di interazioni clinicamente avverse (vedere 5.1 'Proprietà farmacodinamiche, Uso concomitante con terapia estrogenica/ormonale sostitutiva (HRT)').

### 4.6 Gravidanza e allattamento

#### *Uso durante la gravidanza*

I dati relativi all'uso dell'acido alendronico in donne in gravidanza non sono adeguati.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale o lo sviluppo postnatale. L'acido alendronico somministrato a ratti durante la gravidanza ha causato distocia correlata a ipocalcemia (vedere paragrafo 5.3). Data l'indicazione, l'acido alendronico non deve essere usato durante la gravidanza.

#### *Uso durante l'allattamento*

Non è noto se l'acido alendronico sia escreto nel latte materno. Data l'indicazione, Alendronato AHCL 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 sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, alcune reazioni avverse che sono state riportate con acido alendronico possono avere effetti sulla capacità di alcuni pazienti di guidare o di usare macchinari. Le risposte individuali all'acido alendronico possono variare (vedere paragrafo 4.8).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

'Acido alendronico' è stato studiato in nove studi clinici maggiori (n=5.886). Negli studi clinici di maggiore durata condotti in donne in post-menopausa è stato raccolto un massimo di cinque anni di esperienza. I dati della sicurezza di due anni sono disponibili sia in uomini affetti da osteoporosi, che in uomini e donne trattati con glucocorticoidi.

Le seguenti esperienze avverse sono state riferite durante gli studi clinici e/o l'uso post-marketing:

[Comune (1/100, < 1/10), Non comune (1/1.000, < 1/100), Raro (1/10.000, < 1/1.000), Molto raro (< 1/10.000 inclusi casi isolati)]

#### **Disturbi del sistema immunitario:**

Raro: reazioni di ipersensibilità, inclusi orticaria e angioedema

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

Raro: ipocalcemia sintomatica, spesso in associazione con condizioni predisponenti. (vedere paragrafo 4.4)

#### **Patologie del sistema nervoso:**

Comune: cefalea

#### **Patologie dell'occhio:**

Raro: uveite, sclerite, episclerite

#### **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
Raro:	stenosi esofagea*, ulcera orofaringea*, sanguinamento, ulcere, perforazione (SUP) del tratto gastrointestinale superiore (vedere paragrafo 4.4)

\*Vedere paragrafi 4.2 e 4.4

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

Non comune:	eruzione cutanea, prurito, eritema
Raro:	eruzione cutanea con fotosensibilità
Molto raro e casi isolati:	casi isolati di severe reazioni cutanee comprendenti sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica

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

Comune:	dolore muscoloscheletrico (osseo, muscolare o articolare)
Raro:	osteonecrosi della mascella (vedere paragrafo 4.4), dolore muscoloscheletrico (osseo, muscolare o articolare) grave (vedere 4.4 'Avvertenze speciali e precauzioni di impiego')

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

Raro:	sintomi transitori come da risposta in fase acuta (mialgia, malessere e, raramente, febbre), in genere in associazione con l'inizio del trattamento.
-------	--

Durante l'esperienza post-marketing, sono state riferite le seguenti reazioni (frequenza non conosciuta).

**Patologie del sistema nervoso:** capogiri, disgeusia

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

**Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** alopecia

**Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:** gonfiore delle articolazioni, fratture da stress della diafisi prossimale del femore (vedere paragrafo 4.4).

**Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:** astenia, edema periferico

**Esami diagnostici:**

In studi clinici, sono state osservate riduzioni asintomatiche, lievi e transitorie dei livelli sierici di calcio e fosfato rispettivamente nel 18 e nel 10% circa dei pazienti trattati con Acido alendronico Compresse 10 mg/giorno rispetto al 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 ≤ 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) sono risultate simili in entrambi i gruppi di trattamento.

Durante l'esperienza post-marketing sono state riferite le seguenti reazioni (frequenza rara):

Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bisfosfonati).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili dati specifici sul trattamento del sovradosaggio con acido alendronico. L'ipocalcemia, l'ipofosfemia e gli eventi avversi del tratto gastrointestinale superiore, quali mal di stomaco, pirosi, esofagite, gastrite o ulcera, possono essere causati dal sovradosaggio orale. Somministrare latte o antiacidi che si legano all'acido alendronico. A causa del rischio di irritazione esofagea, non indurre il vomito e tenere il paziente in posizione completamente eretta.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci che influiscono sulla struttura e sulla mineralizzazione ossea, bisfosfonati.

Codice ACT: M05BA04

L'acido alendronico è un bisfosfonato che inibisce il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti senza effetti diretti sulla formazione dell'osso. L'osso formato durante il trattamento con acido alendronico è di qualità normale.

#### *Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*

Gli effetti dell'acido alendronico sulla massa ossea e sull'incidenza di fratture nelle donne post-menopausali sono stati esaminati in due studi iniziali sull'efficacia di disegno identico (n=994) e nello studio FIT (Fracture Intervention Trial: n=6.459).

Negli studi iniziali sull'efficacia, gli aumenti della densità minerale ossea (BMD) media con acido alendronico 10 mg/giorno rispetto al placebo a tre anni sono risultati 8,8%, 5,9% e 7,8% rispettivamente alla spina dorsale, al collo del femore e al trocantere. Anche la densità minerale ossea totale del corpo è aumentata in modo significativo. È stata rilevata una riduzione del 48% nella proporzione di pazienti trattati con acido alendronico che hanno avuto una o più fratture vertebrali rispetto a quelli trattati con placebo. Nell'estensione di due anni di questi studi, la densità minerale ossea alla spina dorsale e al trocantere ha continuato ad aumentare ed è stata mantenuta la densità minerale ossea del collo del femore e totale del corpo.

Lo studio FIT comprendeva due studi controllati con placebo: uno studio di tre anni su 2.027 pazienti che avevano almeno una frattura vertebrale (da compressione) al basale e uno studio di quattro anni su 4.432 pazienti con ridotta massa ossea, ma senza fratture vertebrali al basale, 37% dei quali avevano osteoporosi, definita da una densità minerale ossea basale del collo del femore di almeno 2,5 deviazioni standard sotto la media per donne giovani adulte. In tutti i pazienti dello studio FIT con osteoporosi



appartenenti ad entrambi gli studi, l'acido alendronico ha ridotto l'incidenza di  $\geq 1$  frattura vertebrale del 48%, di fratture vertebrali multiple dell'87%, di  $\geq 1$  frattura vertebrale dolorosa del 45%, di qualsiasi frattura dolorosa del 31% e di frattura dell'anca del 54%.

Complessivamente questi risultati dimostrano l'effetto consistente dell'acido alendronico nel ridurre l'incidenza di fratture, incluse quelle della spina dorsale e dell'anca, che sono i siti di frattura osteoporotica associata alla più alta morbilità.

#### *Uso concomitante con terapia estrogenica/ormonale sostitutiva (HRT)*

Gli effetti sulla densità minerale ossea del trattamento con Acido alendronico Compresse 10 mg una volta al giorno e estrogeno coniugato (0,625 mg/giorno) in monoterapia o in associazione sono stati valutati in uno studio di due anni di donne osteoporotiche post-menopausali isterectomizzate. A due anni, gli aumenti della densità minerale ossea della spina lombare dal basale sono risultati significativamente superiori on l'associazione (8,3%) che con estrogeno o Acido alendronico Compresse in monoterapia (entrambi 6,0%).

Gli effetti sulla densità minerale ossea quando Acido alendronico Compresse è stato aggiunto a dosi stabili (per almeno un anno) di terapia ormonale sostitutiva (estrogeno  $\pm$  progestinico) sono stati valutati in uno studio di un anno in donne osteoporotiche post-menopausali. L'aggiunta di Acido alendronico Compresse 10 mg una volta al giorno alla terapia ormonale sostitutiva ha prodotto, ad un anno, aumenti significativamente maggiori della densità minerale ossea (3,7%) della spina lombare rispetto alla terapia ormonale sostitutiva da sola (1,1%). In questi studi, aumenti significativi o trend favorevoli nella densità minerale ossea per la terapia in associazione rispetto alla terapia ormonale sostitutiva da sola sono stati osservati all'anca totale, al collo del femore e al trocantere. Non sono stati osservati effetti significativi per la densità minerale ossea totale del corpo.

#### *Trattamento dell'osteoporosi negli uomini*

L'efficacia di Acido alendronico Compresse 10 mg una volta al giorno negli uomini (età 31-87; media, 63) con osteoporosi è stata dimostrata in uno studio di due anni. A due anni, gli aumenti medi rispetto al placebo nella densità minerale ossea negli uomini trattati con Acido alendronico Compresse 10 mg/giorno sono risultati: spina lombare, 5,3%; collo del femore, 2,6%; trocantere, 3,1%; e totale del corpo, 1,6%. Acido alendronico Compresse è risultato efficace indipendentemente da età, razza, funzione gonadica, velocità di ricambio osseo al basale o densità minerale ossea al basale. In linea con studi molto più vasti in donne post-menopausali, in questi 127 uomini, Acido alendronico Compresse 10 mg/giorno ha ridotto l'incidenza di nuova frattura vertebrale (accertata mediante radiografia quantitativa) rispetto al placebo (0,8% vs. 7,1%) e, in modo corrispondente, ha anche ridotto la perdita di altezza (-0,6 vs. -2,4 mm).

#### *Osteoporosi indotta da glucocorticoidi*

L'efficacia di Acido alendronico Compresse 5 e 10 mg una volta al giorno in uomini e donne che ricevono almeno 7,5 mg/giorno di prednisone (o equivalente) è stata dimostrata in due studi. A due anni dal trattamento, la densità minerale ossea spinale è aumentata di 3,7% e 5,0% (rispetto al placebo) Acido alendronico Compresse 5 e 10 mg/giorno rispettivamente. Significativi aumenti di densità minerale ossea sono stati anche osservati al collo del femore, al trocantere e in tutto il corpo. In donne post-menopausali che non hanno ricevuto estrogeno, aumenti maggiori della densità

minerale ossea della spina lombare e del trocantere sono stati osservati in quelle che hanno ricevuto 5 mg. Acido alendronico Compresse è risultato efficace indipendentemente dalla dose o dalla durata dell'uso di glucocorticoidi. I dati combinati da tre gruppi posologici (5 o 10 mg per due anni o 2,5 mg per un anno, seguiti da 10 mg per un anno) hanno dimostrato una riduzione significativa nell'incidenza di pazienti con una nuova frattura vertebrale a due anni (acido alendronico 0,7% vs. placebo 6,8%).

Pazienti pediatrici: Alendronato sodico è stato studiato in un piccolo numero di pazienti con osteogenesi imperfetta di età inferiore ai 18 anni. I risultati sono insufficienti per supportare l'uso di alendronato sodico in pazienti pediatrici con osteogenesi imperfetta.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### *Assorbimento*

Rispetto ad una dose di riferimento somministrata per via endovenosa (IV), la biodisponibilità di Acido alendronico Compresse nelle donne è risultata 0,7% per le dosi comprese tra 5 e 40 mg, somministrate dopo il digiuno notturno e 2 ore prima di una prima colazione standardizzata. La biodisponibilità orale negli uomini (0,6%) è risultata simile a quella nelle donne. Allo stesso modo, la biodisponibilità si è ridotta a 0,46% e 0,39% quando Acido alendronico Compresse è stato somministrato un'ora o mezz'ora prima di una prima colazione standardizzata. Negli studi sull'osteoporosi, Acido alendronico Compresse è risultato efficace quando è stato somministrato almeno 30 minuti prima del primo alimento o della prima bevanda della giornata.

La biodisponibilità è risultata trascurabile quando Acido alendronico Compresse è stato somministrato con, o fino a due ore dopo una prima colazione standardizzata. La somministrazione concomitante di acido alendronico con caffè o succo di arancia ha ridotto la biodisponibilità del 60% circa.

In soggetti sani, il prednisone orale (20 mg tre volte al giorno per cinque giorni) non ha prodotto un cambiamento clinicamente significativo nella biodisponibilità orale dell'acido alendronico (un aumento medio compreso tra il 20% e il 44%).

### *Distribuzione*

Studi sui ratti dimostrano che, dopo la somministrazione di 1 mg/kg per via endovenosa, Acido alendronico Compresse si distribuisce temporaneamente nei tessuti molli, ma viene rapidamente ridistribuito al livello osseo o escreto nelle urine. Nell'uomo, il volume medio di distribuzione allo stato di equilibrio, ad eccezione dell'osso, è almeno di 28 litri. Le concentrazioni plasmatiche del farmaco in seguito a dosi orali terapeutiche sono troppo basse per essere rilevate nelle analisi (<5 ng/ml). Il legame con le proteine nel plasma umano è di circa il 78%.

### *Biotrasformazione*

Non è disponibile evidenza che l'acido alendronico venga metabolizzato negli animali o nell'uomo.

### *Eliminazione*

In seguito ad una singola dose endovenosa di Acido alendronico Compresse marcato con [<sup>14</sup>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 la somministrazione endovenosa di una singola dose di 10 mg, la clearance renale di Acido alendronico

Compresse è risultata 71 ml/min, e la clearance sistemica non è risultata superiore a 200 ml/min. Le concentrazioni plasmatiche si sono ridotte di oltre il 95% entro sei ore dalla somministrazione endovenosa. Si calcola che l'emivita terminale nell'uomo superi i dieci anni, riflettendo il rilascio dell'acido alendronico dallo scheletro. Nel ratto, l'escrezione renale di Acido alendronico Compresse non avviene mediante i sistemi di trasporto acido-base, e non si prevede perciò 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 viene rapidamente escreto nelle urine. Non è stata rilevata evidenza di saturazione della captazione da parte delle ossa 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 negli animali, l'eliminazione dell'acido alendronico per via renale sia ridotta nei pazienti con funzione renale compromessa. Per questo motivo si potrebbe prevedere un accumulo alquanto superiore di acido alendronico a livello osseo in pazienti con funzione renale compromessa (vedere paragrafo 4.2)

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

I dati preclinici non indicano alcun rischio particolare nell'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Gli studi nelle femmine di ratto hanno dimostrato che il trattamento con acido alendronico durante la gravidanza è stato associato a distocia legata ad ipocalcemia nelle femmine durante il parto. Negli studi, i ratti che hanno ricevuto dosi elevate hanno mostrato una maggiore incidenza di ossificazione fetale incompleta. Non si conosce la rilevanza per l'uomo.

Nelle specie degli animali di laboratorio i principali organi obiettivo per la tossicità sono risultati i reni e l'apparato gastrointestinale. La tossicità renale è stata osservata soltanto a dosi >2 mg/kg/die per via orale (dieci volte la dose raccomandata) ed è risultata evidente solo all'esame istologico come piccoli foci ampiamente sparsi di nefrite, senza evidenza di effetto sulla funzione renale. La tossicità gastrointestinale, osservata nei roditori soltanto, si è verificata a dosi >2,5 mg/kg/die e risulta dovuta a un effetto diretto sulla mucosa. Non vi sono ulteriori informazioni rilevanti.

Una letalità significativa dopo singole dosi orali è stata osservata nelle femmine di ratto e di topo a 552 mg/kg (3.256 mg/m<sup>2</sup>) e 966 mg/kg (2.898 mg/m<sup>2</sup>) (equivalenti a dosi umane orali\* di 27.600 e 48.300 mg), rispettivamente. Nei maschi, questi valori sono risultati leggermente superiori, 626 e 1.280 mg/kg, rispettivamente. Non è stata rilevata letalità nei cani a dosi orali fino a 200 mg/kg (4.000 mg/m<sup>2</sup>) (equivalenti a una dose orale umana\* di 10.000 mg).

\* Basato sul peso di un paziente di 50 kg.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio anidro  
Cellulosa microcristallina (E460)  
Croscarmellosa sodica

Stearato di magnesio

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

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

Blister PVC/alluminio opaco bianco

Dimensione della confezione: 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112, 140 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

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

Accord Healthcare Limited

Sage House

319, Pinner Road

North Harrow

Middlesex HA1 4 HF

Regno Unito

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

28 Compresse : A.I.C. n 039370010

14 Compresse : A.I.C. n 039370034

30 Compresse : A.I.C. n 039370046

50 Compresse : A.I.C. n 039370059

56 Compresse : A.I.C. n 039370061

84 Compresse : A.I.C. n 039370073

90 Compresse : A.I.C. n 039370085

98 Compresse : A.I.C. n 039370097

112 Compresse: A.I.C. n 039370111

140 Compresse: A.I.C. n 039370123

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

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

### Riassunto delle caratteristiche del prodotto

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Alendronato AHCL 70 mg Compresse

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 70 mg di acido alendronico (come alendronato sodico)  
Eccipienti: Ciascuna compressa contiene 272,070 mg di lattosio anidro

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa

Compresa biconvessa, di forma ovale, di colore da bianco a biancastro, con 'AHI' impresso su un lato e liscia sull'altro lato.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale. L'acido alendronico riduce il rischio di fratture vertebrali e dell'anca.

##### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio consigliato è una compressa di 70 mg una volta alla settimana.

*Per consentire l'assorbimento adeguato di acido alendronico:*

Acido alendronico Compresse deve essere assunto soltanto con acqua semplice almeno 30 minuti prima di qualsiasi alimento, bevanda o altro medicinale della giornata. Altre bevande (inclusa l'acqua minerale), il cibo e alcuni farmaci possono ridurre l'assorbimento dell'acido alendronico (vedere paragrafo 4.5).

Per facilitare il rilascio a livello gastrico e ridurre così il rischio di irritazione/effetti collaterali a livello locale ed esofageo (vedere paragrafo 4.4):

- La compressa di acido alendronico deve essere ingerita al mattino solo dopo essersi alzati dal letto, con un bicchiere colmo d'acqua (non meno di 200 ml).
- Le compresse non devono essere masticate, frantumate o lasciate sciogliere in bocca dai pazienti, a causa del rischio di ulcerazione orofaringea.
- I pazienti non devono distendersi fino a quando non hanno consumato il primo pasto del giorno, che deve avvenire almeno 30 minuti dopo l'assunzione della compressa.
- I pazienti non devono distendersi per almeno 30 minuti dopo l'assunzione dell'acido alendronico.

- Acido alendronico Compresse non deve essere assunto prima di coricarsi la sera o prima di alzarsi dal letto al mattino.

I pazienti devono assumere integratori di calcio e di vitamina D nel caso in cui il loro apporto con la dieta sia inadeguato (vedere paragrafo 4.4).

*Uso nei pazienti anziani:* Negli studi clinici non sono emerse differenze correlate all'età relativamente ai profili di efficacia o di sicurezza dell'acido alendronico. Pertanto non si rendono necessarie titolazioni della dose per i pazienti anziani.

*Uso in caso di alterata funzionalità renale:* Nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (GFR) maggiore di 35 ml/min non sono necessarie titolazioni della dose. Acido alendronico Compresse non è consigliato nei pazienti con alterata funzionalità renale, se la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) è inferiore a 35 ml/min, perché non è stata acquisita esperienza a riguardo.

*Pazienti pediatrici:* Alendronato sodico non è raccomandato per l'uso nei bambini di età inferiore ai 18 anni a causa di dati insufficienti sulla sicurezza e l'efficacia in condizioni associate all'osteoporosi pediatrica (vedere anche paragrafo 5.1).

Acido alendronico Monosettimanale 70 mg non è stato studiato nel trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi.

Non è stata stabilita la durata ottimale del trattamento dell'osteoporosi con bifosfonati. La necessità di prolungare il trattamento deve essere rivalutata periodicamente per ciascun individuo sulla base dei benefici e dei potenziali rischi dell'uso di Alendronato AHCL 70 mg compresse, in particolare dopo 5 o più anni di terapia.

### 4.3 Controindicazioni

L'acido alendronico è controindicato in caso di:

- Anormalità esofagee e altri fattori che ritardano lo svuotamento dell'esofago, come stenosi o acalasia.
- Incapacità di stare in piedi o seduti con il busto eretto per almeno 30 minuti.
- Ipersensibilità all'acido alendronico o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'acido alendronico può causare irritazione locale della mucosa del tratto gastrointestinale superiore. A causa del rischio potenziale di peggioramento della patologia di base, è necessario agire con cautela nel somministrare l'acido alendronico a pazienti con patologie attive del tratto gastrointestinale superiore, quali disfagia, patologia esofagea, 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). In pazienti con esofago di Barrett già noto, i medici prescrittori devono valutare i benefici ed i rischi potenziali dell'alendronato su base individuale.

Sono state segnalate reazioni esofagee (in alcuni casi gravi e con necessità di ricovero ospedaliero), quali esofagite, ulcere esofagee ed erosioni esofagee, raramente seguite da stenosi o perforazione esofagea, in pazienti trattati con acido alendronico. I medici devono quindi prestare attenzione alla comparsa di qualsiasi segno o sintomo che indichi la presenza di una possibile reazione esofagea e devono avvisare i pazienti di interrompere l'assunzione dell'acido alendronico e di rivolgersi ad un medico, nel caso

in cui si verificano sintomi di irritazione esofagea, quali disfagia, dolore alla deglutizione o dolore retrosternale, insorgenza o peggioramento di pirosi.

Il rischio di effetti avversi gravi a livello esofageo sembra essere maggiore nei pazienti che non assumono l'acido alendronico in maniera appropriata e/o che continuano ad assumere Acido alendronico Compresse dopo la comparsa di sintomi indicativi di irritazione esofagea. È molto importante che il paziente conosca e comprenda tutte le modalità di assunzione del farmaco (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono essere informati che, se non vengono seguite queste istruzioni, può aumentare il loro rischio di problemi esofagei.

Mentre in ampi studi non è stato osservato un aumento dei rischi, (dopo l'immissione in commercio del farmaco) sono stati riferiti casi rari di ulcere gastriche e duodenali, alcuni dei quali gravi e con complicazioni.

L'osteonecrosi della mascella, generalmente associata ad estrazione dentale e/o ad infezione locale (inclusa osteomielite) è stata riferita in pazienti con cancro in trattamento con regimi terapeutici comprendenti bisfosfonati somministrati principalmente per via endovenosa. Molti di questi pazienti erano anche trattati con chemioterapia e corticosteroidi. L'osteonecrosi della mascella è stata inoltre riferita in pazienti con osteoporosi in trattamento con bisfosfonati orali.

Si devono considerare i seguenti fattori di rischio al fine di poter stabilire il rischio individuale di sviluppare osteonecrosi della mascella:

- potenza del bisfosfonato (massima per l'acido zolendronico), via di somministrazione (vedere sopra) e dose cumulativa;
- cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, fumo;
- anamnesi di malattie dentarie, scarsa igiene orale, malattia periodontale, interventi dentari invasivi e protesi dentarie con scarsa aderenza.

Prima di iniziare la terapia con bisfosfonati in pazienti con cattive condizioni di salute dentale deve essere presa in considerazione la necessità di un esame dentale con le appropriate procedure dentistiche preventive. Durante il trattamento, questi pazienti devono evitare, se possibile, le procedure dentarie invasive. Nei pazienti che sviluppano osteonecrosi della mascella durante la terapia con i bisfosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentaria, non sono disponibili dati per suggerire se l'interruzione del trattamento con i bisfosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mascella.

Il giudizio clinico del medico curante dovrebbe guidare il piano terapeutico di ciascun paziente sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

Durante il trattamento con bisfosfonati, i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, a sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici, a segnalare qualsiasi sintomo orale come mobilità dei denti, dolore o gonfiore.

Nei pazienti trattati con bisfosfonati sono stati riferiti dolori ossei, articolari e/o muscolari. Nell'esperienza post-marketing, questi sintomi sono stati raramente gravi e/o invalidanti (vedere paragrafo 4.8). Il tempo di esordio dei sintomi è risultato variabile, da un giorno a diversi mesi dall'inizio del trattamento e nella maggior parte dei pazienti l'interruzione della terapia ha dato luogo ad un sollievo dei sintomi. Un sottogruppo di pazienti ha avuto una ricaduta dei sintomi in seguito ad una nuova somministrazione dello stesso farmaco o di un altro bisfosfonato.

Fratture da stress (conosciute anche come fratture da insufficienza) della diafisi prossimale del femore sono state riportate in pazienti trattati a lungo termine con acido alendronico (tempo di insorgenza compreso nella maggior parte dei casi tra 18 mesi e 10 anni). Le fratture si sono verificate dopo un trauma minimo o in assenza di trauma e alcuni pazienti hanno accusato dolore a livello della coscia, spesso associato a reperti di diagnostica per immagini di fratture ossee da stress, insorto da settimane a mesi prima del manifestarsi di una frattura completa del femore. Spesso le fratture sono bilaterali; per questa ragione nei pazienti trattati con bifosfonati che hanno avuto una frattura della diafisi femorale deve essere controllato il femore controlaterale. È stata inoltre riportata una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con fratture da stress è consigliabile l'interruzione della terapia con bifosfonati in base alla valutazione del paziente, effettuata sul profilo individuale rischio/beneficio.

I pazienti devono essere informati che, in caso di mancata assunzione della compressa settimanale di acido alendronico, devono assumere una compressa al mattino successivo al giorno in cui se ne sono resi conto. Non devono prendere due compresse nello stesso giorno, ma devono ricominciare ad assumere una compressa una volta alla settimana, nel giorno prescelto, come stabilito originariamente.

Acido alendronico Compresse è sconsigliato per i pazienti con alterata funzionalità renale, quando la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) è inferiore a 35 ml/min, (vedere paragrafo 4.2). Si devono considerare cause di osteoporosi diverse dalla carenza di estrogeni, dall'invecchiamento e dall'uso di glucocorticoidi.

L'ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare la terapia con l'acido alendronico (vedere paragrafo 4.3). Anche gli altri disturbi che influiscono sul metabolismo minerale (come carenza di vitamina D e ipoparatiroidismo) devono essere trattati efficacemente. Nei pazienti con queste patologie, devono essere monitorati il livello di calcio nel siero e i sintomi di ipocalcemia durante la terapia con l'acido alendronico.

A causa degli effetti positivi dell'acido alendronico sull'incremento della mineralizzazione dell'osso, possono verificarsi diminuzioni dei livelli sierici del calcio e del fosfato, specialmente nei pazienti in terapia con glucocorticoidi, nei quali l'assorbimento del calcio può essere ridotto. In genere queste diminuzioni sono limitate e asintomatiche. Sono stati tuttavia riferiti casi rari di ipocalcemia sintomatica, che è stata occasionalmente grave ed è comparsa spesso in pazienti con patologie predisponenti (ad es. ipoparatiroidismo, carenza di vitamina D e malassorbimento del calcio).

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

#### *Fratture atipiche del femore*

In seguito a terapia con bifosfonati sono state riportate fratture del femore sottotrocateriche e diafisarie atipiche, soprattutto in pazienti sottoposti a prolungata terapia per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte possono verificarsi in qualsiasi punto del femore, da immediatamente sotto il trocantere inferiore a immediatamente sopra la svasatura sovracondiloidea. Queste fratture si verificano in seguito ad un trauma minimo o anche in assenza di traumi ed alcuni pazienti accusano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato a reperti di diagnostica per immagini di fratture da stress, insorto da settimane a mesi prima del manifestarsi di una frattura completa del femore. Spesso le fratture sono bilaterali: per questa ragione nei pazienti trattati con bifosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere controllato il femore contro laterale. È stata inoltre riportata una limitata guarigione di queste fratture. In pazienti con sospetta frattura del femore atipica è consigliabile



l'interruzione della terapia con bifosfonati in base alla valutazione del rapporto rischio/beneficio per ciascun paziente.

Durante il trattamento con bifosfonati i pazienti devono essere avvisati di segnalare qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine ed i pazienti che presentano questa sintomatologia devono essere esaminati per una frattura femorale incompleta.

#### *Eccipienti*

Questo farmaco contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

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

Se assunti contemporaneamente, è probabile che il cibo e le bevande (inclusa l'acqua minerale), gli integratori del calcio, gli antiacidi e alcuni medicinali assunti per via orale interferiscano con l'assorbimento dell'acido alendronico. I pazienti devono pertanto attendere almeno 30 minuti dopo l'assunzione dell'acido alendronico prima di assumere qualsiasi altro medicinale per via orale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Non si prevedono altre interazioni farmacologiche clinicamente significative. A diverse pazienti negli studi clinici sono stati somministrati estrogeni (per via intravaginale, transdermica o orale) contemporaneamente all'acido alendronico. Non sono state identificate esperienze avverse attribuibili al loro uso concomitante.

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 sulle interazioni, in studi clinici, l'acido alendronico è stato utilizzato in concomitanza a diversi altri farmaci comunemente prescritti, senza alcuna evidenza di interazioni clinicamente avverse.

### **4.6 Gravidanza e allattamento**

#### *Uso durante la gravidanza*

I dati relativi all'uso dell'acido alendronico in donne in gravidanza non sono adeguati. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti sulla gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale o lo sviluppo postnatale. L'acido alendronico somministrato a ratti durante la gravidanza ha causato distocia correlata a ipocalcemia (vedere paragrafo 5.3). Data l'indicazione, l'acido alendronico non deve essere usato durante la gravidanza.

#### *Uso durante l'allattamento*

Non è noto se l'acido alendronico sia escreto nel latte materno. Data l'indicazione, Alendronato AHCL 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 di usare macchinari. Tuttavia, alcune reazioni avverse che sono state riportate con acido alendronico possono avere effetti sulla capacità di alcuni pazienti di guidare o di usare macchinari. Le risposte individuali all'acido alendronico possono variare (vedere paragrafo 4.8).

#### 4.8 Effetti indesiderati

In uno studio clinico della durata di un anno, condotto in donne in post-menopausa con osteoporosi, i profili globali di sicurezza di Acido alendronico Compresse 70 mg (n=519) e Acido alendronico Compresse 10 mg/giorno (n=370) sono risultati simili.

In due studi della durata di tre anni con disegno sostanzialmente identico, in donne in post-menopausa (Acido alendronico Compresse 10 mg: n=196, placebo: n=397), i profili globali di sicurezza di Acido alendronico Compresse 10 mg/giorno e del placebo sono risultati simili.

Gli eventi avversi riferiti dagli sperimentatori come possibilmente, probabilmente e definitivamente correlati al farmaco sono presentati sotto se si sono verificati in  $\geq 1\%$  in entrambi i gruppi di trattamento nello studio di un anno, oppure se si sono verificati in  $\geq 1\%$  dei pazienti trattati con Acido alendronico Compresse 10 mg/giorno e ad una incidenza maggiore rispetto ai pazienti trattati con placebo negli studi di tre anni:

	Studio di un anno		Studi di tre anni	
	Acido alendronico Una volta alla settimana 70 mg (n = 519) %	Acido alendronico 10 mg/giorno (n = 370) %	Acido alendronico 10 mg/giorno (n = 196) %	Placebo (n = 397)%
<i>Gastrointestinali</i>				
dolore addominale	3,7	3,0	6,6	4,8
dispepsia	2,7	2,2	3,6	3,5
rigurgito acido	1,9	2,4	2,0	4,3
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

Le seguenti esperienze avverse sono state inoltre riferite durante gli studi clinici e/o l'uso post immissione in commercio:

[Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$  frequenza non nota (non calcolabile dai dati disponibili)]

**Disturbi del sistema immunitario:** Raro: reazioni di ipersensibilità, inclusi orticaria e 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 agli occhi (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†

Raro: stenosi esofagea\*, ulcera orofaringea\*, SUP del tratto gastrointestinale superiore (perforazione, ulcere e sanguinamento)§

**Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** Comune: alopecia†, prurito†

Non comune: eruzione cutanea, eritema

Raro: eruzione cutanea con fotosensibilità, grave eruzione cutanea, compresa sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica‡

**Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:** Molto comune: dolore muscoloscheletrico (ossa, muscoli ed articolazioni) a volte grave†§

Comune: gonfiore articolare†

Raro: osteonecrosi della mascella‡§, fratture da stress della diafisi prossimale del femore‡§

**Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:** Comune: astenia†, edema periferico†

Non comune: sintomi transitori come da risposta in fase acuta (mialgia, malessere e, raramente, febbre), tipicamente associati all'inizio del trattamento†

**Reazioni avverse della classe dei Bifosfonati:** Raro: fratture del femore sottotrocanteriche e diafisarie atipiche.

§ Vedere paragrafo 4.4

† Negli studi clinici la frequenza è simile nel gruppo farmaco e nel gruppo placebo

\* Vedere sezioni 4.2 e 4.4

‡ Questo effetto indesiderato è stato individuato durante la sorveglianza postmarketing. La frequenza "raro" è stata stimata in base a studi clinici rilevanti.

#### 4.9 Sovradosaggio

L'ipocalcemia, l'ipofosfatemia e gli eventi avversi del tratto gastrointestinale superiore, quali mal di stomaco, pirosi, esofagite, gastrite o ulcera, possono essere causati dal sovradosaggio orale.

Non sono disponibili dati specifici sul trattamento del sovradosaggio con acido alendronico. Somministrare latte o antiacidi che si legano all'acido alendronico. A causa del rischio di irritazione esofagea, non indurre il vomito e tenere il paziente in posizione completamente eretta.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Codice ACT: M05B A04

#### *Categoria farmacoterapeutica:*

Farmaci che influiscono sulla struttura e sulla mineralizzazione ossea, bisfosfonati. Il principio attivo di 'Acido alendronico Compresse', alendronato sodico, è un bisfosfonato che inibisce il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti senza effetti diretti sulla formazione dell'osso. Gli studi preclinici hanno mostrato la localizzazione preferenziale dell'acido alendronico alle sedi di riassorbimento attivo. È inibita l'attività degli osteoclasti, ma non sono affetti il reclutamento o l'adesione degli osteoclasti. L'osso formato durante il trattamento con acido alendronico è di qualità normale.

#### *Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*

L'osteoporosi viene definita come densità minerale ossea della spina dorsale o dell'anca inferiore di 2,5 SD rispetto al valore medio di una popolazione giovane normale o come precedente frattura da fragilità ossea, indipendentemente dalla densità minerale ossea.

L'equivalenza terapeutica di Acido alendronico Compresse 70 mg (n=510) e Acido alendronico Compresse 10 mg/giorno (n=370) è stata dimostrata in uno studio multicentrico di un anno su donne post-menopausali con osteoporosi. Gli aumenti medi della densità minerale ossea dal basale a livello della spina lombare ad un anno sono risultati 5,1% (95% CI: 4,8, 5,4%) nel gruppo trattato con 70 mg una volta alla settimana e 5,4% (95% CI: 5,0, 5,8%) nel gruppo trattato con 10 mg una volta al giorno. Gli aumenti medi della densità minerale ossea sono risultati 2,3% e 2,9% a livello del collo del femore e 2,9% e 3,1% in tutta l'anca nei gruppi trattati con 70 mg una volta alla settimana e 10 mg una volta al giorno, rispettivamente. I due gruppi di trattamento sono risultati anche simili in termini di aumenti della densità minerale ossea in altri distretti dello scheletro.

Gli effetti di Acido alendronico Compresse sulla massa ossea e sull'incidenza di fratture nelle donne post-menopausali sono stati esaminati in due studi iniziali sull'efficacia di disegno identico (n=994) e nello studio FIT (Fracture Intervention Trial: n=6.459).

Negli studi iniziali sull'efficacia, gli aumenti della densità minerale ossea (BMD) media con acido alendronico 10 mg/giorno rispetto al placebo a tre anni sono risultati 8,8%, 5,9% e 7,8% rispettivamente alla spina dorsale, al collo del femore e al trocantere. Anche la densità minerale ossea totale del corpo è aumentata in modo significativo. È stata rilevata una riduzione del 48% nella proporzione di pazienti trattati con acido alendronico che hanno avuto una o più fratture vertebrali rispetto a quelli trattati con placebo. Nell'estensione di due anni di questi studi, la densità minerale ossea alla spina dorsale e al trocantere ha continuato ad aumentare ed è stata mantenuta la densità minerale ossea del collo del femore e totale del corpo.

Lo studio FIT comprendeva due studi controllati con placebo utilizzando acido alendronico giornalmente (5 mg ogni giorno) per due anni e 10 mg giornalmente per uno o altri due anni):

- **FIT 1:** Uno studio di tre anni su 2.027 pazienti con almeno una frattura vertebrale (da compressione) al basale. In questo studio l'acido alendronico una volta al giorno ha ridotto l'incidenza di  $\geq 1$  nuova frattura vertebrale del 47% (acido alendronico 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 di quattro anni su 4.432 pazienti con ridotta massa ossea, ma senza una frattura vertebrale al basale. In questo studio è stata osservata una differenza significativa nell'analisi del sottogruppo di donne osteoporotiche (37% della popolazione globale corrispondente alla suddetta definizione di osteoporosi) nell'incidenza di fratture dell'anca (acido alendronico 1,0% vs. placebo 2,2%, una riduzione del 56%) e nell'incidenza di  $\geq 1$  frattura vertebrale (2,9% vs. 5,8%, una riduzione del 50%).

Pazienti pediatriche: Alendronato sodico è stato studiato in un piccolo numero di pazienti con osteogenesi imperfetta di età inferiore ai 18 anni. I risultati sono insufficienti per supportare l'uso di alendronato sodico in pazienti pediatriche con osteogenesi imperfetta.

#### **Risultati degli esami di laboratorio:**

In studi clinici, sono state osservate riduzioni asintomatiche, lievi e transitorie dei livelli sierici di calcio e fosfato rispettivamente nel 18 e nel 10% circa dei pazienti trattati con Acido alendronico Compresse 10 mg/giorno rispetto al 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 INFERIORI O PARI A (8804) 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) sono risultate simili in entrambi i gruppi di trattamento.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### *Assorbimento*

Rispetto ad una dose di riferimento somministrata per via endovenosa, la biodisponibilità di Acido alendronico Compresse nelle donne è risultata 0,64% per le dosi comprese tra 5 e 70 mg, somministrate dopo il digiuno notturno e due ore prima di una prima colazione standardizzata. Allo stesso modo, la biodisponibilità si è ridotta a 0,46% e 0,39% quando Acido alendronico Compresse è stato somministrato un'ora o mezz'ora prima di una prima colazione standardizzata. Negli studi sull'osteoporosi, Acido alendronico Compresse è risultato efficace quando è stato somministrato almeno 30 minuti prima del primo alimento o della prima bevanda della giornata.

La biodisponibilità è risultata trascurabile quando l'acido alendronico è stato somministrato con, o fino a due ore dopo una prima colazione standardizzata. La somministrazione concomitante di acido alendronico con caffè o succo di arancia ha ridotto la biodisponibilità del 60% circa.

In soggetti sani, il prednisone orale (20 mg tre volte al giorno per cinque giorni) non ha prodotto un cambiamento clinicamente significativo nella biodisponibilità orale dell'acido alendronico (un aumento medio compreso tra il 20% e il 44%).

### *Distribuzione*

Studi sui ratti dimostrano che, dopo la somministrazione di 1 mg/kg per via endovenosa, Acido alendronico Compresse si distribuisce temporaneamente nei tessuti molli, ma viene rapidamente redistribuito al livello osseo o escreto nelle urine. Nell'uomo, il volume medio di distribuzione allo stato di equilibrio, ad eccezione dell'osso, è almeno di 28 litri. Le concentrazioni plasmatiche del farmaco in seguito a dosi orali terapeutiche sono troppo basse per essere rilevate nelle analisi (<5 ng/ml). Il legame con le proteine nel plasma umano è di circa il 78%.

#### *Biotrasformazione*

Non è disponibile evidenza che l'acido alendronico venga metabolizzato negli animali o nell'uomo.

#### *Eliminazione*

In seguito ad una singola dose endovenosa di Acido alendronico Compresse marcato con [<sup>14</sup>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 la somministrazione endovenosa di una singola dose di 10 mg, la clearance renale di Acido alendronico Compresse è risultata 71 ml/min, e la clearance sistemica non è risultata superiore a 200 ml/min. Le concentrazioni plasmatiche si sono ridotte di oltre il 95% entro sei ore dalla somministrazione endovenosa. Si calcola che l'emivita terminale nell'uomo superi i dieci anni, riflettendo il rilascio dell'acido alendronico dallo scheletro. Nel ratto, l'escrezione renale di Acido alendronico Compresse non avviene mediante i sistemi di trasporto acido-base, e non si prevede perciò 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 viene rapidamente escreto nelle urine. Non è stata rilevata evidenza di saturazione della captazione da parte delle ossa 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 negli animali, l'eliminazione dell'acido alendronico per via renale sia ridotta nei pazienti con funzione renale compromessa. Per questo motivo si potrebbe prevedere un accumulo alquanto superiore di acido alendronico a livello osseo in pazienti con funzione renale compromessa (vedere paragrafo 4.2)

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

I dati preclinici non indicano alcun rischio particolare nell'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva potenziale. Gli studi nelle femmine di ratto hanno dimostrato che il trattamento con acido alendronico durante la gravidanza è stato associato a distocia legata a ipocalcemia nelle femmine durante il parto. Negli studi, i ratti che hanno ricevuto dosi elevate hanno mostrato una maggiore incidenza di ossificazione fetale incompleta. Non si conosce la rilevanza per l'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio anidro  
Cellulosa microcristallina (E460)  
Croscarmellosa sodica  
Stearato di magnesio

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

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

Blister OPA-AL-PVC/Al  
Dimensione della confezione: 4, 12 compresse.

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

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

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

Accord Healthcare Limited  
Sage House  
319, Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex HA1 4 HF  
Regno Unito

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

4 Compresse: A.I.C. n 039370022  
12 Compresse: A.I.C. n 039370109

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

29 Dicembre 2009

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