

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido Alendronico Aurobindo 70 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 70 mg di acido alendronico (equivalente a 91,363 mg di alendronato sodico triidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compresse di colore bianco-biancastro, ovali, biconvessa, non rivestita con "F" su un lato e "21" sull'altro lato. Le dimensioni sono 12,8mm x 7,0mm.

### 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

La dose raccomandata è una compressa da 70 mg una volta alla settimana.

La durata ottimale del trattamento con bifosfonato per l'osteoporosi non è stata stabilita. La necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata periodicamente in base alla valutazione del paziente effettuata su profilo individuale rischio/beneficio, in particolare dopo 5 o più anni di utilizzo.

*Per consentire un adeguato assorbimento dell'alendronato:*

Acido Alendronico Aurobindo deve essere assunto almeno 30 minuti prima di qualsiasi alimento, bevanda o altro medicinale della giornata, con acqua naturale. È probabile che altre bevande (inclusa l'acqua minerale), il cibo e alcuni medicinali riducano l'assorbimento dell'alendronato (vedere paragrafo 4.5).

*Per facilitare il trasporto nello stomaco e ridurre così il rischio di irritazione/effetti indesiderati a livello locale ed esofageo (vedere paragrafo 4.4):*

- Acido Alendronico Aurobindo deve essere ingerito appena alzati al mattino, con un abbondante bicchiere d'acqua (non meno di 200 ml).
- I pazienti devono solo ingerire Acido Alendronico Aurobindo intero. I pazienti non devono frantumare o masticare le compresse o lasciarle sciogliere in bocca, per via del rischio di potenziali ulcerazioni orofaringee.
- I pazienti non devono distendersi fino a quando non abbiano assunto i primi alimenti della giornata, almeno 30 minuti dopo l'assunzione della compressa.
- I pazienti non devono distendersi per almeno 30 minuti dopo aver assunto Acido Alendronico Aurobindo
- Acido Alendronico Aurobindo non deve essere assunto al momento di coricarsi o prima di alzarsi dal letto all'inizio della giornata.

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

*Uso nei pazienti anziani:* negli studi clinici non è emersa alcuna differenza legata all'età, riguardo ai profili di efficacia o di sicurezza dell'alendronato. Pertanto, non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti anziani.

*Uso in caso di funzionalità renale alterata:* non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (VFG) superiore a 35 ml/min. L'alendronato non è raccomandato nei pazienti con funzionalità renale alterata se la VFG è inferiore a 35 ml/min., non essendovi dati a riguardo.

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

L'Acido Alendronico Aurobindo 70 mg non è stato studiato per il trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi.

### 4.3 Controindicazioni

- Anomalie esofagee e altri fattori che ritardano lo svuotamento esofageo, quali stenosi o acalasia.
- Incapacità di stare in piedi o seduti con il busto eretto per almeno 30 minuti.
- Ipersensibilità all'alendronato o a uno qualsiasi degli eccipienti.
- Ipocalcemia.
- Vedere anche paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego".

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'alendronato può causare irritazione locale della mucosa del tratto gastrointestinale superiore.

Poiché vi è un rischio potenziale di peggioramento della malattia di base, occorre prestare cautela nel caso in cui l'alendronato sia somministrato a pazienti con disturbi attivi del tratto gastrointestinale superiore, quali disfagia, malattia esofagea, gastrite, duodenite, ulcere oppure in caso di recente (nel corso dell'ultimo anno) grave patologia gastrointestinale, ad es. ulcera peptica, emorragia gastrointestinale attiva o intervento chirurgico del tratto gastrointestinale superiore, eccetto 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.

Effetti indesiderati a livello esofageo (in alcuni casi gravi e con necessità di ricovero ospedaliero), quali esofagite, ulcere esofagee e erosioni esofagee, in rari casi seguite da stenosi esofagea, sono stati segnalati nei pazienti trattati con alendronato. Il medico deve quindi prestare attenzione alla comparsa di segni o sintomi di possibile reazione esofagea. I pazienti devono essere avvisati della necessità di interrompere l'assunzione di alendronato e di rivolgersi al medico, nel caso in cui si sviluppino sintomi di irritazione esofagea, quali disfagia, dolore alla deglutizione o retro sternale, insorgenza o peggioramento di pirosi.

Il rischio di effetti gravi a livello esofageo è ritenuto essere superiore nei pazienti che non assumono l'alendronato correttamente e/o che continuano ad assumere l'alendronato dopo la comparsa di sintomi indicativi di irritazione esofagea. È molto importante che il paziente riceva, e comprenda bene, le istruzioni per una corretta somministrazione (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono essere informati del possibile aumento del rischio di problemi esofagei nel caso in cui non seguano queste istruzioni.

Sebbene non sia stato osservato un aumento del rischio in ampi studi clinici effettuati, sono stati segnalati (dopo la commercializzazione) rari casi di ulcere gastriche e duodenali, alcuni dei quali gravi e associati a complicanze.

In pazienti affetti da cancro in trattamento con regimi comprendenti bifosfonati endovenosi è stata segnalata osteonecrosi della mandibola/mascella, generalmente associata ad estrazione dentale e/o ad infezione locale (compresa l'osteomielite). Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi. È

stata segnalata osteonecrosi della mandibola/mascella anche in pazienti con osteoporosi in trattamento con bifosfonati orali.

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

- (es. potenza del bifosfonato (massima per l'acido zoledronico), via di somministrazione (vedere sopra) e dose cumulativa in pazienti affetti da cancro).
- Fattori di rischio concomitanti includono cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, fumo.
- Un'anamnesi di malattia odontoiatrica, compresi scarsa igiene orale, malattia periodontale, traumi dentali, procedure odontoiatriche invasive e protesi dentarie con scarsa aderenza.

Prima di iniziare il trattamento con bifosfonati orali in pazienti in condizione di salute dentale scadente deve essere presa in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure odontoiatriche preventive.

Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure odontoiatriche invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della mandibola/mascella durante la terapia con i bifosfonati, la chirurgia odontoiatrica può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di procedure odontoiatriche, non ci sono dati disponibili che suggeriscono se l'interruzione del trattamento con bifosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella. Il giudizio clinico del medico deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

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

È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bisfosfonati, prevalentemente in associazione a terapie di lungo termine. Tra i possibili fattori di rischio dell'osteonecrosi del canale uditivo esterno sono inclusi l'uso di steroidi e la chemioterapia e/o fattori di rischio locali quali infezione o trauma. L'eventualità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere valutata in pazienti trattati con bisfosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

#### *Fratture atipiche del femore*

In seguito a trattamento con bifosfonati, sono state segnalate fratture atipiche sottotrocanterica e della diafisi femorale, principalmente nei pazienti che ricevono terapia a lungo termine per l'osteoporosi.

Queste fratture trasversali o oblique corte possono verificarsi lungo tutto il femore da subito al di sotto del piccolo trocantere a poco al di sopra della svasatura sopracondiloidea. Queste fratture si verificano dopo un minimo trauma o in assenza di trauma e alcuni pazienti hanno accusato dolore a livello della coscia o a livello dell'inguine, spesso associati con reperti di diagnostica per immagini di fratture 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 bifosfonati che hanno avuto una frattura della diafisi femorale deve essere controllato il femore contro laterale.

Inoltre, è stata segnalata una guarigione limitata di queste fratture. Nei pazienti in cui si sospetta una frattura atipica del femore, deve essere considerata l'interruzione della terapia con bifosfonati, in attesa della valutazione del paziente sulla base della valutazione individuale beneficio/rischio.

Durante il trattamento con bifosfonati i pazienti devono essere avvisati di riferire qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e ciascun paziente che presenta tali sintomi deve essere valutato per una frattura del femore incompleta.

Nell'esperienza post-marketing sono stati riferiti casi di gravi reazione cutanee, inclusa sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica.

Nei pazienti in trattamento con bifosfonati sono stati segnalati dolore alle ossa, alle articolazioni e/o ai muscoli. Nell'esperienza post-marketing, questi sintomi sono stati raramente gravi e/o invalidanti (vedere paragrafo 4.8).

Il tempo all'esordio dei sintomi era compreso tra un giorno e molti mesi dall'inizio del trattamento. Nella maggior parte dei pazienti, i sintomi si sono risolti con la sospensione della terapia. Un sottogruppo di pazienti ha avuto una recidiva dei sintomi una volta ripresa la terapia con lo stesso medicinale o un altro bifosfonato.

I pazienti devono essere informati che, se viene saltata una dose di Acido Alendronico Aurobindo 70 mg, devono assumere una compressa il mattino successivo. Non si devono prendere due compresse lo stesso giorno ma si deve ricominciare ad assumere una compressa una volta a settimana, come originariamente previsto, nel giorno prescelto.

L'Alendronato non è raccomandato nei pazienti con funzione renale compromessa quando la VFG è minore di 35 ml/min (vedere paragrafo 4.2).

Si devono considerare cause di osteoporosi diverse dalla carenza di estrogeni ed età.

L'ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare la terapia con alendronato (vedere paragrafo 4.3). Devono essere trattati adeguatamente anche altri disturbi del metabolismo minerale (come deficit di vitamina D e ipoparatiroidismo). In pazienti con queste condizioni cliniche, il medico dovrà monitorare il calcio sierico e i sintomi di ipocalcemia durante la terapia con Acido Alendronico Aurobindo.

A causa dell'effetto positivo dell'alendronato sull'incremento della mineralizzazione dell'osso, può verificarsi una lieve ed asintomatica riduzione delle concentrazioni sieriche di calcio e fosfato specialmente nei pazienti che assumono glucocorticoidi poiché l'assorbimento di calcio può diminuire. Queste sono usualmente limitate ed asintomatiche. Sono stati, tuttavia, segnalati casi rari di ipocalcemia sintomatica occasionalmente gravi e spesso a carico dei pazienti con condizioni predisponenti (ad es. ipoparatiroidismo, deficit di vitamina D e un malassorbimento di calcio). Nei pazienti in terapia con glucocorticoidi è particolarmente importante assicurare un apporto adeguato di calcio e vitamina D.

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

È probabile che cibo e bevande (inclusa l'acqua minerale), gli integratori di calcio, gli antiacidi e alcuni medicinali per somministrazione orale, se assunti contemporaneamente interferiscano con l'assorbimento dell'alendronato. Di conseguenza, i pazienti devono lasciare trascorrere almeno 30 minuti dall'assunzione dell'alendronato prima dell'assunzione orale di qualsiasi altro farmaco (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

Non sono previste altre interazioni farmacologiche clinicamente significative con medicinali. Negli studi clinici, ad alcuni pazienti sono stati somministrati estrogeni (intravaginali, transdermici o orali) in concomitanza con alendronato. Non sono stati identificati eventi indesiderati attribuibili all'uso concomitante di estrogeni durante il trattamento con l'alendronato.

Poiché l'uso di FANS è associato ad irritazione gastro-intestinale, deve essere usata cautela durante l'uso concomitante con alendronato.

Sebbene non siano stati condotti studi specifici di interazione, negli studi clinici l'alendronato è stato usato in concomitanza ad una vasta gamma di medicinali comunemente prescritti senza dare luogo ad eventi indesiderati di rilevanza clinica.

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

##### *Uso durante la gravidanza*

L'alendronato non deve essere usato durante la gravidanza. Non esistono dati adeguati sull'uso dell'alendronato nelle donne in stato di gravidanza. Gli studi sugli animali non hanno evidenziato effetti

dannosi per quanto riguarda la gravidanza, lo sviluppo embrio-fetale o postnatale. L'alendronato somministrato a femmine di ratto gravide ha causato distocia dovuta a ipocalcemia (vedere paragrafo 5.3).

#### Uso durante l'allattamento

Non è noto se l'alendronato sia escreto nel latte materno umano. L'alendronato 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 e sull'uso di macchinari. Tuttavia, alcune reazioni avverse riferite con l'uso di Acido Alendronico Aurobindo possono influire sulla capacità di alcuni pazienti di guidare veicoli o di usare macchinari. La risposta individuale ad Acido Alendronico Aurobindo può variare (vedere paragrafo 4.8).

#### 4.8 Effetti indesiderati

In uno studio della durata di un anno nelle donne in post-menopausa i profili generali di sicurezza per l'alendronato sodico 70 mg una volta a settimana (n=519) e alendronato 10 mg al giorno (n=370) sono risultati simili.

In due studi della durata di tre anni, con disegno pressoché identico, nelle donne in post-menopausa (alendronato 10 mg: n=196, placebo: n=397), i profili generali di sicurezza per alendronato 10 mg al giorno e placebo sono risultati simili.

Gli effetti indesiderati segnalati dagli sperimentatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente collegati al medicinale sono presentati di seguito se si sono verificati in  $\geq 1\%$  di uno dei gruppi di trattamento nello studio a un anno, o in  $\geq 1\%$  delle pazienti trattate con alendronato 10 mg al giorno e con un'incidenza superiore rispetto alle pazienti trattate con placebo negli studi a tre anni.

	Studio a un anno		Studi a tre anni	
	Acido alendronico 70 mg (n=519) %	Acido alendronico 10mg/giorno (n=370) %	Acido alendronico 10mg/giorno (n=196) %	Placebo (n=397) %
<i>Patologie Gastrointestinali</i>	3,7	3,0	6,6	4,8
Dolori addominali	2,7	2,2	3,6	3,5
Dispepsia	1,9	2,4	2,0	4,3
Rigurgito acido	1,9	2,4	3,6	4,0
Nausea	1,0	1,4	1,0	0,8
Distensione addominale	0,8	1,6	3,1	1,8
Stipsi	0,6	0,5	3,1	1,8
Diarrea	0,4	0,5	1,0	0,0
Disfagia	0,4	1,6	2,6	0,5
Flatulenza	0,2	1,1	0,5	1,3
Gastrite	0,0	1,1	0,0	0,0
Ulcera esofagea	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo</i>	2,9	3,2	4,1	2,5
dolore muscoloscheletrico (osseo, muscolare o articolare)				
Crampo muscolare	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Patologie del sistema nervoso</i>				
Cefalea	0,4	0,3	2,6	1,5

I seguenti effetti indesiderati sono stati inoltre segnalati negli studi clinici e/o nell'esperienza post-marketing: [Molto comune ( $\geq 1/10$ ), Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$  incluso i casi isolati)]

<b>Disturbi del sistema immunitario:</b>	<i>Raro:</i> reazioni di ipersensibilità incluse orticaria e angioedema
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</b>	<i>Raro:</i> ipocalcemia sintomatica, spesso in associazione con condizioni predisponenti. §
<b>Patologie del sistema nervoso:</b>	<i>Comune:</i> cefalea, capogiri <sup>†</sup> <i>Non comune:</i> disgeusia <sup>†</sup>
<b>Patologie dell'occhio:</b>	<i>Non comune:</i> infiammazione dell'occhio (uveite, sclerite, episclerite)
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	<i>Comune:</i> vertigini <sup>†</sup>
<b>Patologie gastrointestinali:</b>	<i>Comune:</i> dolore addominale, dispepsia, stipsi, diarrea, flatulenza, ulcera esofagea*, disfagia*, distensione addominale, rigurgito acido <i>Non comune:</i> nausea, vomito, gastrite, esofagite*, erosioni esofagee*, melena <sup>†</sup> <i>Raro:</i> stenosi esofagea*, ulcerazione orofaringea*, SUP del tratto gastrointestinale superiore (perforazione, ulcere, sanguinamento) §
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</b>	<i>Comune:</i> alopecia <sup>†</sup> , prurito <sup>†</sup> <i>Non comune:</i> eruzione cutanea, eritema <i>Raro:</i> eruzione cutanea con fotosensibilità, reazioni cutanee gravi incluse sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica <sup>‡</sup>
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</b>	<i>Molto comuni:</i> dolore muscoloscheletrico (osseo, muscolare o articolare) qualche volta grave <sup>§</sup> <i>Comune:</i> gonfiore delle articolazioni <sup>†</sup> <i>Raro:</i> osteonecrosi della mandibola/mascella <sup>‡§</sup> , fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe ai bifosfonati) <sup>†</sup> <i>Molto raro:</i> osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati).
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	<i>Comune:</i> astenia <sup>†</sup> , edema periferico <sup>†</sup> <i>Non comune:</i> sintomi transitori come nella fase acuta della risposta (mialgia, malessere e raramente febbre) tipicamente associati all'inizio del trattamento.

§ Vedere paragrafo 4.4

† La frequenza negli studi clinici è stata simile sia nel gruppo trattato con farmaco che in quello trattato con placebo

\*Vedere paragrafi 4.2 e 4.4

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

<sup>†</sup>Identificata nell'esperienza post-marketing.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio orale possono verificarsi ipocalcemia, ipofosfatemia ed effetti indesiderati a carico del tratto gastrointestinale superiore, quali disturbi gastrici, pirosi, esofagite, gastrite o ulcera.

Non sono disponibili informazioni specifiche riguardo al sovradosaggio con alendronato. Devono essere somministrati latte o antiacidi, che si legano all'alendronato. A causa del rischio di irritazione esofagea, non deve essere indotto il vomito e il paziente deve essere mantenuto in posizione eretta.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

**Categoria farmacoterapeutica:** farmaci per il trattamento delle malattie delle ossa, bifosfonati.

**Codice ATC:** M05B A04

Il principio attivo di Acido Alendronico Aurobindo, acido alendronico, è un bifosfonato che inibisce il riassorbimento osseo dovuto agli osteoclasti, senza effetti diretti sulla formazione ossea.

Gli studi preclinici hanno dimostrato che l'acido alendronico si localizza preferibilmente nei siti in cui ha luogo un riassorbimento attivo. L'attività osteoclastica viene inibita, senza influire tuttavia sulla formazione e sul legame degli osteoclasti. L'osso formatosi durante il trattamento con acido alendronico è di qualità normale.

*Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*

**L'osteoporosi è definita come densità minerale ossea (DMO) della colonna vertebrale o dell'anca 2,5 deviazioni standard al di sotto del valore medio per una popolazione giovane normale, o come frattura da fragilità, indipendentemente dalla DMO.**

L'equivalenza terapeutica dell'acido alendronico 70 mg una volta a settimana (n=519) e acido alendronico 10 mg al giorno (n=370) è stata dimostrata in uno studio multicentrico della durata di un anno, nelle donne in post-menopausa con osteoporosi. L'aumento medio della DMO dal basale nel rachide lombare, dopo un anno, era del 5,1% (intervallo di confidenza al 95%: 4,8 - 5,4%) nel gruppo trattato con 70 mg una volta a settimana e 5,4% (intervallo di confidenza al 95%: 5,0 - 5,8) nel gruppo trattato con 10 mg al giorno. Gli aumenti medi della DMO nel gruppo trattato con 70 mg una volta a settimana e nel gruppo trattato con 10 mg al giorno erano del 2,3% e 2,9% nel collo del femore, e 2,9% e 3,1% in tutta l'anca. I due gruppi di trattamento presentavano risultati simili anche riguardo all'aumento della DMO in altre parti dello scheletro.

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

Negli studi iniziali di efficacia, gli aumenti della densità minerale ossea media (DMO) con acido alendronico 10 mg al giorno rispetto al placebo, dopo tre anni, sono stati dell'8,8%, del 5,9% e del 7,8% rispettivamente nel rachide, collo del femore e trocantere. Anche la DMO dell'organismo in toto è aumentata in misura significativa. La percentuale di pazienti trattate con alendronato che ha subito una o più fratture vertebrali si è ridotta del 48% (acido alendronico 3,2% vs. placebo 6,2%). Nei due anni di estensione di questi studi, la DMO nel rachide e trocantere ha continuato ad aumentare. Inoltre, è stata mantenuta la DMO del collo del femore e corporea totale.

Lo studio FIT comprendeva due sperimentazioni controllate con placebo nelle quali l'acido alendronico veniva somministrato una volta al giorno (5 mg al giorno per due anni e 10 mg al giorno per uno o due ulteriori anni).

- FIT 1: Studio a tre anni su 2027 pazienti, che avevano avuto almeno una frattura vertebrale al basale (compressione). In questo studio, l'assunzione giornaliera di acido alendronico ha ridotto l'incidenza di 1 nuova frattura vertebrale del 47% (acido alendronico 7,9% vs. placebo 15,0%). Inoltre è stata confermata una riduzione statisticamente significativa delle fratture dell'anca (1,1% vs. 2,2%, una riduzione del 51%).
- FIT 2: Studio a quattro anni su 4432 pazienti, che presentavano una massa ossea ridotta ma senza fratture vertebrali al basale. In questo studio, è stata osservata una differenza significativa nell'analisi del sottogruppo di donne osteoporotiche (37% della popolazione totale che rispondeva alla definizione di osteoporosi sopra riportata), nell'incidenza di fratture dell'anca (acido alendronico 1,0% vs. placebo

2,2%, una riduzione del 56%) e nell'incidenza di 1 frattura vertebrale (2,9% vs. 5,8%, una riduzione del 50%).

#### *Dati di laboratorio*

Negli studi clinici, sono state riportate riduzioni asintomatiche, lievi e transitorie del calcio e del fosfato sierici rispettivamente nel 18 e nel 10% circa dei pazienti trattati con alendronato 10 mg al giorno rispetto a circa il 12 e 3% di quelli trattati con placebo. Tuttavia, le incidenze delle riduzioni del calcio sierico fino a valori < 8,0 mg/dl (<2,0 mmol/l) e del fosfato sierico fino a valori di  $\leq 2,0$  mg/dl ( $\leq 0,65$  mmol/l) rilevate nei due gruppi di trattamento sono risultate simili.

#### *Pazienti pediatrici:*

L'Alendronato sodico è stato studiato in un piccolo numero di pazienti con osteogenesi imperfetta sotto i 18 anni d'età. 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, la biodisponibilità orale media dell'acido alendronico nelle donne è stata dello 0,64% per dosi da 5 mg a 70 mg, somministrate dopo il digiuno notturno e due ore prima di una colazione standardizzata. La biodisponibilità si è ridotta a un valore stimato di 0,46% e lo 0,39%, quando l'acido alendronico veniva somministrato un'ora o mezz'ora prima di una colazione standardizzata. Negli studi sull'osteoporosi l'acido alendronico era efficace se veniva somministrato almeno 30 minuti prima del primo pasto o bevanda della giornata.

La biodisponibilità è risultata trascurabile sia quando l'acido alendronico veniva somministrato insieme o fino a due ore dopo una colazione standardizzata. La somministrazione concomitante di acido alendronico con caffè o succo di arancia ne ha ridotto la biodisponibilità di circa il 60%.

Nei soggetti sani, il prednisone per via orale (20 mg tre volte al giorno per cinque giorni) non ha provocato modificazioni clinicamente significative della biodisponibilità orale dell'acido alendronico (un aumento medio dal 20% al 44%).

### *Distribuzione*

Gli studi sui ratti mostrano che l'acido alendronico è distribuito transitoriamente nei tessuti molli, dopo somministrazione endovenosa di 1 mg/kg, ma viene rapidamente ridistribuito alle ossa o escreto nelle urine. Nell'uomo, il volume medio di distribuzione allo stato stazionario, esclusivo dell'osso, è almeno di 28 litri. Le concentrazioni del farmaco nel plasma, in seguito a dosi orali terapeutiche, sono troppo basse per la rilevazione analitica (< 5 ng/ml). Il legame con le proteine plasmatiche nell'uomo è di circa il 78%.

### *Biotrasformazione*

Sia negli animali che nell'uomo, non vi è evidenza che l'acido alendronico venga metabolizzato.

### *Eliminazione*

In seguito a una dose endovenosa singola di [ $^{14}$ C] acido alendronico, circa il 50% della radioattività è stata escreta nelle urine entro 72 ore, mentre non è stata riscontrata, o è stata riscontrata radioattività minima nelle feci. Dopo una somministrazione endovenosa singola di 10 mg, la clearance renale dell'acido alendronico era di 71 ml/min e la clearance sistemica non superava i 200 ml/min. Le concentrazioni plasmatiche si sono ridotte di oltre il 95% entro 6 ore dalla somministrazione endovenosa. È stato stimato che l'emivita terminale nell'uomo superi i dieci anni, riflettendo il rilascio dell'acido alendronico dallo scheletro.

Nel ratto, l'acido alendronico non viene escreto per via renale mediante sistemi di trasporto degli acidi o delle basi e, pertanto, nell'uomo non si ritiene che interferisca con l'escrezione di altri farmaci attraverso questi sistemi.

### *Caratteristiche nei pazienti*



Gli studi preclinici dimostrano che il farmaco che non si deposita nell'osso viene escreto rapidamente nelle urine. Non è stata rilevata evidenza di saturazione della captazione da parte dell'osso, dopo somministrazione cronica di dosi endovenose cumulative fino a 35 mg/kg, negli animali. Sebbene non siano disponibili informazioni cliniche, è probabile che, come avviene negli animali, l'eliminazione dell'acido alendronico per via renale sia ridotta in pazienti con alterata funzionalità renale. Pertanto, nei pazienti con alterata funzionalità renale, si potrebbe prevedere un accumulo leggermente superiore di acido alendronico nell'osso (vedere paragrafo 4.2).

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

I dati preclinici non indicano alcun rischio specifico nell'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Gli studi condotti sui ratti hanno mostrato che il trattamento con acido alendronico durante la gravidanza era associato a distocia che era legata a ipocalcemia, nelle madri durante il parto. Negli studi, i ratti ai quali sono state somministrate le dosi più alte hanno mostrato una maggiore incidenza di ossificazione fetale incompleta. La rilevanza per l'uomo è sconosciuta.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina

Amido di mais

Amido glicolato di sodio (Tipo A)

Povidone (Kollidon 30)

Magnesio stearato

### **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.**

Le compresse sono disponibili in confezioni in blister PVC/Aclar-Alluminio.

#### Confezioni

2, 4, 8, 12, 20, 30, 40, 50 o 60 compresse

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**

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l., via san Giuseppe, 102 - 21047 Saronno (VA)

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

041256215 - "70 mg compresse" 2 compresse in blister pvc/aclar/al

9

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

041256227 - "70 mg compresse" 4 compresse in blister pvc/aclar/al  
041256239 - "70 mg compresse" 8 compresse in blister pvc/aclar/al  
041256241 - "70 mg compresse" 12 compresse in blister pvc/aclar/al  
041256254 - "70 mg compresse" 20 compresse in blister pvc/aclar/al  
041256266 - "70 mg compresse" 30 compresse in blister pvc/aclar/al  
041256278 - "70 mg compresse" 40 compresse in blister pvc/aclar/al  
041256280 - "70 mg compresse" 50 compresse in blister pvc/aclar/al  
041256292 - "70 mg compresse" 60 compresse in blister pvc/aclar/al

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

Data della prima autorizzazione: 20/02/2012

Data del Rinnovo più recente: 17/10/2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**