

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GENALEN 70 mg compresse.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 70 mg di acido alendronico (come sodio triidrato).

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa contiene 113,4 mg di lattosio (come lattosio anidro).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse di colore bianco, di forma ovale, con inciso il contorno dell'immagine di un osso da un lato e "31" dall'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

GENALEN è indicato negli adulti per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale. Riduce il rischio di fratture vertebrali e dell'anca.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

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

I pazienti devono essere informati che in caso abbiano dimenticato di assumere la dose di Genalen 70 mg, devono assumere una compressa al mattino successivo al giorno in cui se ne sono accorti. Non devono prendere due compresse lo stesso giorno ma devono ricominciare ad assumere una compressa una volta a settimana, nel giorno prescelto come stabilito in precedenza.

Non è stata stabilita la durata ottimale del trattamento con bifosfonati per l'osteoporosi. La necessità di un trattamento continuativo deve essere rivalutata in ogni singolo paziente periodicamente in funzione dei benefici e rischi potenziali di Genalen, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

### *Anziani*

Negli studi clinici non è stata dimostrata alcuna differenza legata all'età nei profili di efficacia o di sicurezza dell'alendronato. Non è pertanto necessario alcun aggiustamento del dosaggio negli anziani.

### *Compromissione renale*

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in pazienti con clearance della creatinina maggiore di 35 mL/min. L'alendronato non è raccomandato in pazienti con danno renale quando la clearance della creatinina è minore di 35 mL/min, in quanto non sono disponibili informazioni in proposito.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di GENALEN non sono state stabilite nei bambini di età inferiore a 18 anni. Questo medicinale non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 18 anni. I dati attualmente disponibili per l'acido alendronico nella popolazione pediatrica sono descritti nel paragrafo 5.1.

### Modo di somministrazione

Uso orale.

#### *Per consentire un adeguato assorbimento dell'alendronato:*

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

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

- GENALEN deve essere deglutito solo dopo essersi alzati dal letto per iniziare la giornata, con un bicchiere colmo d'acqua di rubinetto (non meno di 200 mL).
- Il paziente deve deglutire GENALEN solo intero. Il paziente non deve frantumare o masticare o sciogliere in bocca la compressa, a causa del rischio potenziale che si verificano ulcerazioni orofaringee.
- Il paziente non deve distendersi fintanto che non abbia mangiato qualcosa, il che deve avvenire almeno 30 minuti dopo l'assunzione della compressa.
- Il paziente non deve distendersi per almeno 30 minuti dopo aver assunto GENALEN.
- GENALEN non deve essere assunto al momento di coricarsi o prima di alzarsi dal letto all'inizio della giornata.

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

GENALEN 70 mg non è stato studiato nel trattamento dell'osteoporosi indotta dai glucocorticoidi.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- Patologie dell'esofago e altri fattori che ritardano lo svuotamento esofageo, come stenosi o acalasia.
- Impossibilità a stare in piedi o seduti con il busto eretto per almeno 30 minuti.
- Ipocalcemia.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Reazioni avverse del tratto gastrointestinale superiore

L'alendronato può causare irritazione locale della mucosa del tratto gastrointestinale superiore. A causa del potenziale peggioramento della patologia di base, si deve agire con cautela nel somministrare l'alendronato a pazienti con patologie attive a livello del tratto gastro-intestinale superiore, quali disfagia, patologie esofagee, gastrite, duodenite, ulcere o con storia recente (entro l'anno precedente) di patologie gastrointestinali importanti quali ulcera peptica o sanguinamento gastrointestinale attivo o chirurgia del tratto gastrointestinale superiore esclusa la piloroplastica (vedere paragrafo 4.3). In pazienti con esofago di Barrett già noto, i medici prescrittori devono valutare i benefici ed i rischi potenziali dell'alendronato su base individuale.

In pazienti in trattamento con alendronato sono state riportate reazioni a carico dell'esofago (alcune gravi e con necessità di ospedalizzazione) quali esofagite, ulcere esofagee ed erosioni esofagee, raramente seguite da stenosi esofagee. Il medico deve, pertanto, fare attenzione alla comparsa di qualsiasi segno o sintomo che indichi una possibile reazione esofagea ed avvisare il paziente di interrompere l'alendronato e rivolgersi ad un medico nel caso si verificano sintomi di irritazione esofagea quali disfagia, odinofagia o dolore retrosternale, insorgenza o peggioramento di pirosi (vedere paragrafo 4.8).

Il rischio di eventi indesiderati gravi a livello esofageo sembra essere maggiore nei pazienti che non assumono l'alendronato in maniera appropriata e/o che continuano ad assumere l'alendronato dopo lo sviluppo di sintomi riferibili ad irritazione esofagea. È molto importante che il paziente conosca e comprenda bene le modalità di assunzione del medicinale (vedere paragrafo 4.2). Il paziente deve essere informato che se non vengono seguite queste precauzioni, può aumentare il rischio di problemi esofagei.

Mentre in ampi studi clinici non è stato osservato un aumento del rischio, sono stati segnalati (dopo l'immissione in commercio del medicinale) rari casi di ulcere gastriche e duodenali, alcuni dei quali gravi ed associati a complicanze (vedere paragrafo 4.8).

##### Osteonecrosi della mandibola/mascella

L'osteonecrosi della mandibola/mascella, generalmente associata ad estrazione dentaria e/o ad infezione locale (inclusa osteomielite) è stata riportata in pazienti con cancro in trattamento con regimi comprendenti i bifosfonati somministrati principalmente per via endovenosa. Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi. L'osteonecrosi della mandibola/mascella è stata anche riportata in pazienti con osteoporosi in trattamento con i 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:

- potenza del bifosfonato (massima per l'acido zoledronico), via di somministrazione (vedere sopra) e dose cumulativa
- cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, inibitori dell'angiogenesi, fumo

- un'anamnesi di malattia odontoiatrica, scarsa igiene orale, malattia periodontale, procedure odontoiatriche invasive e protesi dentarie con scarsa aderenza.

Prima di iniziare il trattamento con i 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 dentarie invasive. Nei pazienti che sviluppano osteonecrosi della mandibola/mascella durante la terapia con bifosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentaria, non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione del trattamento con i bifosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella. Il giudizio clinico del medico curante deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto beneficio/rischio. 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.

#### Osteonecrosi del canale uditivo esterno

È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bifosfonati, 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 bifosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, come dolore o secrezione, o infezioni croniche dell'orecchio.

#### Dolore muscoloscheletrico

Nei pazienti trattati con bifosfonati sono stati riportati dolori ossei, articolari e/o muscolari. Nell'esperienza post-marketing questi sintomi sono stati raramente gravi e/o hanno causato disabilità (vedere paragrafo 4.8). I tempi di esordio dei sintomi sono risultati variabili da un giorno a diversi mesi dall'inizio del trattamento. Nella maggior parte dei pazienti l'interruzione del trattamento ha dato luogo ad un sollievo dai sintomi. A seguito di una nuova somministrazione dello stesso medicinale o di un altro bifosfonato, un sottogruppo di pazienti è andato incontro ad una ricaduta dei sintomi.

#### Fratture atipiche del femore

Sono state riportate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bifosfonati per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte, possono verificarsi in qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato 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 bifosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. È stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bifosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale.

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

#### Reazioni cutanee

Durante l'esperienza post-marketing ci sono state rare segnalazioni di reazioni cutanee gravi incluse sindrome di Stevens Johnson e la necrolisi epidermica tossica.

#### Compromissione renale

Non si raccomanda l'uso di alendronato in pazienti con compromissione renale quando la clearance della creatinina è minore di 35 mL/min (vedere paragrafo 4.2).

#### Metabolismo osseo e minerale

Si devono considerare con attenzione cause di osteoporosi diverse dalla carenza di estrogeni e dall'età.

L'ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare la terapia con alendronato (vedere paragrafo 4.3). Anche altri disordini riguardanti il metabolismo minerale (come una carenza di vitamina D e ipoparatiroidismo) devono essere trattati adeguatamente. In pazienti affetti da queste condizioni cliniche deve essere effettuato il monitoraggio dei livelli del calcio sierico e dell'ipocalcemia nel corso del trattamento con GENALEN.

A causa dell'effetto positivo dell'alendronato sull'incremento della mineralizzazione dell'osso, possono verificarsi diminuzioni dei livelli sierici del calcio e del fosfato specialmente nei pazienti che assumono glucocorticoidi nei quali l'assorbimento del calcio può essere ridotto. Tali diminuzioni sono usualmente limitate ed asintomatiche. Vi sono state tuttavia rare segnalazioni di ipocalcemia sintomatica, occasionalmente grave e spesso a carico di pazienti con condizioni predisponenti (es.: ipoparatiroidismo, deficit di vitamina D e malassorbimento del calcio).

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

#### Lattosio

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

#### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

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

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

Non si prevedono altre interazioni farmacologiche di rilevanza clinica. Negli studi clinici, ad alcuni pazienti sono stati somministrati estrogeni (intravaginali, transdermici o orali) durante il trattamento con l'alendronato. Non sono stati identificati eventi indesiderati attribuibili all'uso degli estrogeni durante il trattamento con l'alendronato.

Poiché l'uso di FANS è associato con irritazione gastrointestinale, si deve usare cautela durante il trattamento concomitante con alendronato.

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

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

##### Gravidanza

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

Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva. L'alendronato ha causato distocia dovuta all'ipocalcemia nei ratti in gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

GENALEN non deve essere usato durante la gravidanza.

##### Allattamento

Non è noto se l'alendronato/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. GENALEN non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

##### Fertilità

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

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

GENALEN non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti possono manifestare alcune reazioni avverse (per esempio visione annebbiata, capogiro e grave dolore osseo, muscolare o articolare che possono alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Le risposte individuali a GENALEN possono variare (vedere paragrafo 4.8).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

In uno studio clinico della durata di un anno, nelle donne in post-menopausa con osteoporosi, i profili globali di sicurezza di GENALEN 70 mg in monosomministrazione settimanale (n=519) e alendronato 10 mg/die (n=370), sono risultati simili.

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

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

|   | Studio ad un anno             |                                       | Studi a tre anni                      |                      |
|---|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------|
|   | GENALEN<br>70 mg<br>(n=519) % | alendronato<br>10 mg/die<br>(n=370) % | alendronato<br>10 mg/die<br>(n=196) % | Placebo<br>(n=397) % |
| <i>Gastro-intestinali</i>                                       |                               |                                       |                                       |                      |
| Dolore addominale   | 3,7                           | 3,0                                   | 6,6                                   | 4,8                  |
| Dispepsia   | 2,7                           | 2,2                                   | 3,6                                   | 3,5                  |
| Rigurgito acido   | 1,9                           | 2,4                                   | 2,0                                   | 4,3                  |
| Nausea  | 1,9                           | 2,4                                   | 3,6                                   | 4,0                  |
| Distensione addominale  | 1,0                           | 1,4                                   | 1,0                                   | 0,8                  |
| Stipsi  | 0,8                           | 1,6                                   | 3,1                                   | 1,8                  |
| Diarrea   | 0,6                           | 0,5                                   | 3,1                                   | 1,8                  |
| Disfagia  | 0,4                           | 0,5                                   | 1,0                                   | 0,0                  |
| Flatulenza  | 0,4                           | 1,6                                   | 2,6                                   | 0,5                  |
| Gastrite  | 0,2                           | 1,1                                   | 0,5                                   | 1,3                  |
| Ulcera gastrica   | 0,0                           | 1,1                                   | 0,0                                   | 0,0                  |
| Ulcera esofagea   | 0,0                           | 0,0                                   | 1,5                                   | 0,0                  |
| <i>Muscoloscheletrici</i>                                       |                               |                                       |                                       |                      |
| Dolore muscoloscheletrico<br>(osseo, muscolare o<br>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                  |

#### Tabella delle reazioni avverse

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

Le frequenze sono definite come: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$  inclusi i casi isolati).

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

<sup>§</sup> Vedere paragrafo 4.4  
<sup>†</sup> La frequenza negli studi clinici è stata simile sia nel gruppo trattato con medicinale che in quello trattato con placebo.  
\*Vedere paragrafi 4.2 e 4.4  
<sup>‡</sup> Questa reazione avversa è stata identificata tramite il monitoraggio post-marketing. La frequenza "raro" è stata stimata in base a studi clinici rilevanti.

#### 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 benefico/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

L'ipocalcemia, l'ipofosfatemia e le reazioni avverse del tratto gastrointestinale superiore, quali disturbi gastrici, pirosi gastrica, esofagite, gastrite o ulcera, possono essere la conseguenza di un sovradosaggio orale.

### Gestione

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento di un sovradosaggio con alendronato. Somministrare latte o antiacidi che si legano all'alendronato. A causa del rischio di irritazione esofagea, non indurre il vomito e tenere il paziente rigorosamente con il busto eretto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: bifosfonato, per il trattamento delle malattie delle ossa.  
Codice ATC: M05B A04

### Meccanismo di azione

Il principio attivo di GENALEN, alendronato sodico triidrato, è un bifosfonato che agisce come inibitore del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti senza effetto diretto sulla formazione dell'osso.

Studi preclinici hanno mostrato che l'alendronato si localizza in maniera preferenziale nei siti di riassorbimento attivo. Viene inibita l'attività, ma il reclutamento o l'adesione degli osteoclasti non sono alterati. Il tessuto osseo formatosi durante il trattamento con l'alendronato è qualitativamente normale.

### Efficacia e sicurezza clinica

*Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*

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

L'equivalenza terapeutica di GENALEN 70 mg in monosomministrazione settimanale (n=519) e alendronato 10 mg/die (n=370) è stata dimostrata in uno studio multicentrico di un anno su donne in post-menopausa con osteoporosi. Gli aumenti medi di DMO dal basale a livello del tratto lombare del rachide ad un anno sono stati del 5,1% (95% IC 4,8, 5,4%) nel gruppo trattato con 70 mg in monosomministrazione settimanale e del 5,4% (95% IC 5,0, 5,8%) nel gruppo trattato con 10 mg/die. Gli aumenti medi della DMO sono stati del 2,3% e del 2,9% a livello del collo del femore e del 2,9% e 3,1% in tutta l'anca, rispettivamente per i gruppi trattati con 70 mg in monosomministrazione settimanale e 10 mg una volta al giorno. I due gruppi sono risultati simili anche riguardo agli incrementi di DMO in altri distretti ossei.

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

Negli studi iniziali sull'efficacia, gli aumenti medi della densità minerale ossea (DMO) con alendronato 10 mg/die confrontati con il placebo a tre anni sono stati dell'8,8%, 5,9% e 7,8% a livello del rachide, del collo del femore e del trocantere, rispettivamente. Anche la DMO dell'organismo *in toto* è aumentata in maniera significativa. C'è stata una riduzione del 48% (alendronato 3,2% vs placebo 6,2%) nella proporzione di pazienti trattati con alendronato con una o più fratture vertebrali rispetto a quelli trattati con il placebo. Nell'estensione a due anni di questi studi, la DMO ha continuato ad aumentare a livello del rachide e del trocantere e si è mantenuta stabile a livello del collo del femore e dell'organismo *in toto*.

Il FIT (*Fracture Intervention Trial*) è stato costituito da due studi controllati con placebo su alendronato una volta al giorno (5 mg al giorno per due anni e 10 mg al giorno per uno o due ulteriori anni):

- FIT 1: uno studio a tre anni su 2.027 pazienti con almeno una frattura vertebrale (da compressione) al basale. In questo studio, l'alendronato una volta al giorno ha ridotto l'incidenza di  $\geq 1$  nuova frattura vertebrale del 47% (alendronato 7,9% vs placebo 15,0%). È stata inoltre rilevata una riduzione statisticamente significativa nell'incidenza di fratture dell'anca (1,1% vs 2,2%, una riduzione del 51%).
- FIT 2: uno studio a quattro anni su 4.432 pazienti con ridotta massa ossea ma senza fratture vertebrali al basale. In questo studio è stata osservata una differenza significativa nell'analisi del sottogruppo di donne osteoporotiche (37% della popolazione globale dello studio, con osteoporosi secondo la definizione di cui sopra) nell'incidenza di fratture dell'anca (alendronato 1,0% vs placebo 2,2%, una riduzione del 56%) e nell'incidenza di  $\geq 1$  frattura vertebrale (2,9% vs 5,8%, una riduzione del 50%).

#### Esami 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/die rispetto a 12% e 3% circa di quelli trattati con placebo. Tuttavia, le incidenze delle riduzioni del calcio sierico fino a valori  $< 8,0$  mg/dL (2,0 mmol/L) e del fosfato sierico fino a valori di  $\leq 2,0$  mg/dL (0,65 mmol/L) rilevate nei due gruppi di trattamento sono risultate simili.

#### Popolazione pediatrica

L'alendronato sodico è stato studiato in un piccolo numero di pazienti con osteogenesi imperfetta di età inferiore a 18 anni. I risultati non sono sufficienti per supportare l'uso dell'alendronato sodico in pazienti pediatriche con osteogenesi imperfetta.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

Rispetto ad una dose di riferimento somministrata per via endovenosa, la biodisponibilità orale media dell'alendronato nelle donne è stata dello 0,64% per dosi da 5 a 70 mg, somministrate dopo il digiuno notturno e 2 ore prima di una colazione standardizzata. Allo stesso modo, la biodisponibilità si è ridotta a circa lo 0,46% e lo 0,39% quando l'alendronato è stato somministrato un'ora o mezz'ora prima di una colazione standardizzata. Negli studi sull'osteoporosi, l'alendronato è risultato efficace quando è stato somministrato almeno 30 minuti prima del primo alimento o bevanda della giornata.

La biodisponibilità è stata trascurabile quando l'alendronato è stato somministrato con o entro le due ore da una colazione standardizzata. La somministrazione concomitante di caffè o succo di arancia con l'alendronato ne ha ridotto la biodisponibilità di circa il 60%.

In soggetti sani, il prednisone somministrato per via orale (20 mg tre volte al giorno per cinque giorni) non ha prodotto cambiamenti clinicamente rilevanti nella biodisponibilità orale dell'alendronato (un incremento medio dal 20% al 44%).

#### Distribuzione

Studi sul ratto mostrano che in seguito alla somministrazione endovenosa di 1 mg/kg l'alendronato, inizialmente distribuito nei tessuti molli, viene rapidamente ridistribuito a livello osseo o escreto nelle urine. Nell'uomo il volume medio di distribuzione allo stato stazionario, esclusivo dell'osso, è almeno di 28 litri. Le concentrazioni plasmatiche di medicinale in seguito a dosi orali terapeutiche sono troppo basse per essere rilevate analiticamente (<5 ng/mL). Nell'uomo il legame con le proteine plasmatiche è di circa il 78%.

#### Biotrasformazione

Sia nell'uomo che nell'animale non vi è evidenza che l'alendronato venga metabolizzato.

#### Eliminazione

In seguito a una dose endovenosa singola di alendronato marcato con <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 somministrazione endovenosa singola di 10 mg, la *clearance* renale dell'alendronato è stata 71 mL/min e la *clearance* sistemica non ha superato i 200 mL/min. Le concentrazioni plasmatiche si sono ridotte di oltre il 95% entro 6 ore dalla somministrazione endovenosa. È stato stimato che l'emivita terminale nell'uomo superi i dieci anni, riflettendo il rilascio dell'alendronato dallo scheletro.

Nel ratto l'escrezione renale di alendronato non avviene mediante sistemi di trasporto acido-base e di conseguenza non si prevede che nell'uomo interferisca a questo livello con l'escrezione di altri medicinali.

#### Compromissione renale

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

Sebbene non siano disponibili informazioni cliniche, è probabile che, come nell'animale, l'eliminazione dell'alendronato per via renale sia ridotta in pazienti con funzione renale compromessa. Di conseguenza si potrebbe prevedere un accumulo leggermente superiore di alendronato a livello osseo in pazienti con funzione renale compromessa (vedere paragrafo 4.2).

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

I dati preclinici non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Studi nel ratto hanno mostrato che il trattamento con l'alendronato durante la gravidanza è stato associato a distocia legata all'ipocalcemia nelle madri. Negli studi, i ratti ai quali sono

state somministrate le dosi più alte hanno mostrato una maggiore incidenza di ossificazione fetale incompleta. Non è nota la rilevanza di tali reperti per l'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina  
Lattosio anidro  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile.

### **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 in alluminio/alluminio in astucci da 2, 4, 8 (2x4 compresse) e 12 (3x4 compresse) o 40 (10x4 compresse) 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**

NEOPHARMED GENTILI S.p.A.  
Via San Giuseppe Cottolengo, 15 – 20143 Milano.

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

|                       |                 |
|-----------------------|-----------------|
| 2 compresse da 70 mg  | AIC n.034172041 |
| 4 compresse da 70 mg  | AIC n.034172054 |
| 8 compresse da 70 mg  | AIC n.034172066 |
| 12 compresse da 70 mg | AIC n.034172078 |

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

Dicembre 2001

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco