

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DRONAL 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa di **DRONAL 10 mg compresse** contiene:

Principio attivo: acido alendronico sale sodico 13,05 mg corrispondenti ad acido alendronico 10 mg.

Eccipiente con effetti noti: lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

DRONAL è indicato

- nel trattamento dell'osteoporosi nelle donne in età postmenopausale e negli uomini
- nel trattamento e nella prevenzione dell'osteoporosi indotta dai glicocorticoidi (GIOP) in uomini e donne.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è 10 mg una volta al giorno. 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, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

Modo di somministrazione

Per ottenere un adeguato assorbimento dell'alendronato:

DRONAL deve essere deglutito almeno 30 minuti prima di qualsiasi alimento, bevanda o medicinale della giornata insieme solo ad acqua di rubinetto. E' 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 così la possibilità di irritazione/eventi indesiderati locali ed esofagei (vedere paragrafo 4.4):

- DRONAL 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 DRONAL solo intero. Il paziente non deve frantumare o masticare o sciogliere in bocca la compressa, a causa del rischio potenziale che si verifichino 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 DRONAL.
- DRONAL non deve essere assunto al momento di coricarsi o prima di alzarsi dal letto all'inizio della giornata.

I pazienti devono essere informati che in caso di mancata assunzione della dose giornaliera di DRONAL 10 mg, devono assumere una compressa al mattino successivo al giorno in cui se ne sono accorti. Non si devono prendere due compresse lo stesso giorno ma si deve ricominciare ad assumere una compressa al giorno, come stabilito in precedenza.

I pazienti devono assumere integratori di calcio e vitamina D se l'introito dietetico non è adeguato (vedere paragrafo 4.4).

Uso negli anziani: negli studi clinici non è stata dimostrata nessuna differenza legata all'età nei profili di efficacia o di sicurezza dell'alendronato. Non è pertanto necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

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

Popolazione pediatrica: l'uso dell'alendronato sodico non è raccomandato in bambini di età inferiore a 18 anni a causa dei dati insufficienti sulla sicurezza e sull'efficacia nelle condizioni associate con l'osteoporosi pediatrica (vedere anche paragrafo 5.1).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'alendronato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Patologie dell'esofago e altri fattori che ritardano lo svuotamento esofageo, come stenosi e acalasia.
- Inabilità a stare in piedi o seduti con il busto eretto per almeno 30 minuti.
- Insufficienza renale di grado severo (vedere paragrafo 4.2).
- Ipocalcemia (vedere anche paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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 indesiderate 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, dolore retrosternale, insorgenza o peggioramento di pirosi.

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. E' 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'entrata in commercio del medicinale) rari casi di ulcere gastriche e duodenali, alcuni dei quali gravi ed associati a complicanze.

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

E' 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.

Nei pazienti trattati con bifosfonati sono stati riportati dolori ossei, articolari e/o muscolari. Nella 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 con reperti di diagnostica per immagini a evidenze radiografiche di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bifosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. E' stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con 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.

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

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

Prima di iniziare il trattamento, si devono prendere in considerazione altre cause di osteoporosi oltre alla carenza di estrogeni, all'età e all'uso di glicocorticoidi.

L'ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare la terapia con alendronato (vedere paragrafo 4.3). Anche altri disordini del metabolismo minerale (come una carenza di vitamina D e ipoparatiroidismo) devono essere trattati adeguatamente. In pazienti con queste condizioni cliniche, il calcio sierico ed i sintomi di ipocalcemia devono essere monitorati durante la terapia con DRONAL.

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 gravi e spesso a carico di pazienti con condizioni predisponenti (es.: ipoparatiroidismo, deficit di vitamina D e malassorbimento del calcio). E' particolarmente importante assicurare un adeguato apporto di calcio e vitamina D in pazienti in terapia con glicocorticoidi.

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 d'interazione

E' 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 orale di qualsiasi altro medicinale (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 specifici studi di interazione, l'alendronato è stato utilizzato negli studi clinici in associazione con una vasta gamma di medicinali comunemente prescritti senza dare luogo ad evidenze di reazioni cliniche avverse.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Non sono stati effettuati studi relativamente agli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcune reazioni avverse che sono state riportate con DRONAL (compresi visione appannata, capogiro e gravi dolori ossei, muscolari o articolari) possono avere effetti sulla capacità di alcuni pazienti di guidare veicoli o di usare macchinari. Le risposte individuali a DRONAL possono variare (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

In uno studio clinico della durata di un anno, nelle donne in post-menopausa con osteoporosi, i profili globali di sicurezza di alendronato 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	
	Alendronato 70 mg (n = 519) %	Alendronato 10 mg/die (n = 370) %	Alendronato 10 mg/die (n = 196) %	Placebo (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 (osseo, muscolare o articolare)	2,9	3,2	4,1	2,5
Crampi muscolari	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Neurologici</i>				
Cefalea	0,4	0,3	2,6	1,5

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

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 ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario:	<i>Raro:</i> reazioni di ipersensibilità incluse orticaria e angioedema
Disturbi del metabolismo e della nutrizione:	<i>Molto comune:</i> lievi e transitorie diminuzioni dei valori del calcio e dei fosfati nel sangue generalmente comprese nei limiti della norma. <i>Raro:</i> ipocalcemia sintomatica, spesso in associazione con condizioni predisponenti [§]
Patologie del sistema nervoso:	<i>Comune:</i> cefalea, capogiro [†] <i>Non comune:</i> disgeusia [†]
Patologie dell'occhio:	<i>Non comune:</i> visione appannata, dolore o arrossamento degli occhi, infiammazione dell'occhio (uveite, sclerite, o episclerite)
Patologie dell'orecchio e del labirinto:	<i>Comune:</i> vertigine [†] <i>Molto raro:</i> osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bifosfonati)
Patologie gastrointestinali:	<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 [†] <i>Raro:</i> stenosi esofagea*, ulcerazione orofaringea*, SUP (sanguinamento, ulcere, perforazione) del tratto gastrointestinale superiore [§]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:	<i>Comune:</i> alopecia [†] , prurito [†] <i>Non comune:</i> eruzione cutanea, eritema <i>Raro:</i> eruzione cutanea con fotosensibilità, reazioni cutanee gravi inclusa la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi tossica epidermica [‡]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:	<i>Molto comune:</i> dolore muscoloscheletrico (osseo, muscolare o articolare) che talvolta è grave ^{†§} <i>Comune:</i> gonfiore delle articolazioni [†] <i>Raro:</i> osteonecrosi della mandibola/mascella ^{‡§} ; fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bifosfonati) [†]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:	<i>Comune:</i> astenia [†] , edema periferico [†] <i>Non comune:</i> sintomi transitori come da risposta della fase acuta (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 medicinale 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.

[‡] Riportate durante l'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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

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

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: medicinali che agiscono sulla struttura e mineralizzazione ossee, bifosfonati

ATC: M05BA04

L'alendronato è un bifosfonato che, negli studi sull'animale, agisce come un inibitore specifico del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti. I bifosfonati sono degli analoghi sintetici del pirofosfato, che presentano un'elevata affinità per l'idrossiapatite presente nell'osso. Da quanto emerge da studi su animali, l'alendronato si localizza preferenzialmente nei siti dove si verifica il riassorbimento osseo, specificatamente al di sotto degli osteoclasti, ed inibisce il riassorbimento osseo osteoclastico senza alcun effetto diretto sulla formazione ossea. Poiché riassorbimento e formazione del tessuto osseo sono associati, si verifica anche una riduzione della formazione ossea ma in misura ridotta rispetto al riassorbimento, il che porta ad un aumento della massa ossea. Con l'esposizione all'alendronato, questo viene incorporato nella matrice dell'osso normale neoformato, dove è farmacologicamente inattivo.

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 1).

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*.

In uno studio controllato con placebo (FIT 1) a tre anni è stato utilizzato alendronato in monosomministrazione giornaliera, (5 mg in monosomministrazione giornaliera per due anni e 10 mg in monosomministrazione giornaliera per un anno) su 2.027 pazienti con almeno una frattura vertebrale (da compressione) al basale. In questo studio, l'alendronato una volta al giorno ha ridotto l'incidenza di ≥ 1 nuova frattura vertebrale del 47% (alendronato 7,9% vs placebo 15,0%). È stata inoltre rilevata una riduzione statisticamente significativa nell'incidenza di fratture dell'anca (1,1% vs 2,2%, una riduzione del 51%).

Trattamento dell'osteoporosi negli uomini

L'efficacia di DRONAL 10 mg una volta al giorno negli uomini con osteoporosi è stata dimostrata in uno studio multicentrico, di due anni, condotto con placebo, in doppio cieco, in cui sono stati arruolati in totale 241 uomini fra 31 e 87 anni di età (media, 63). A due anni, gli incrementi medi della DMO rispetto al placebo negli uomini trattati con DRONAL 10 mg al giorno, sono stati: colonna lombare, 5,3%; collo del femore, 2,6%; trocantere, 3,1%; e organismo *in toto*, 1,6% ($p=0,001$ per ciascun confronto). DRONAL è stato efficace indipendentemente dall'età, dalla razza, dalla funzionalità delle gonadi, dalla velocità di ricambio del tessuto osseo al basale, o DMO basale. In accordo con gli studi molto più allargati condotti nelle donne in età postmenopausale, in questi uomini DRONAL 10 mg al giorno ha ridotto l'incidenza di nuove fratture vertebrali (accertate con radiografia quantitativa) nei confronti del placebo (0,8% vs 7,1%, rispettivamente; $p=0,017$) e, parallelamente, ha anche diminuito la riduzione dell'altezza (-0,6 vs -2,4 mm, rispettivamente; $p=0,022$).

Osteoporosi indotta dai glicocorticoidi

L'uso prolungato dei glicocorticoidi è comunemente associato allo sviluppo dell'osteoporosi che può causare fratture (particolarmente vertebrali, dell'anca e delle costole). Si verifica sia negli uomini che nelle donne di tutte le età. Sebbene lo studio non sia stato disegnato con una potenza tale da permettere il confronto tra le diverse dosi di alendronato, la dose di 10 mg è sembrata in grado di produrre effetti numericamente superiori rispetto ai 5 mg in tutti i siti in 24 mesi. Nella popolazione globale dei pazienti, l'alendronato 10 mg in monosomministrazione giornaliera ha incrementato la DMO a livello dell'osso del rachide del 4,6% rispetto al 3,6% nei pazienti trattati con 5 mg in monosomministrazione giornaliera. I valori corrispondenti degli incrementi negli altri siti sono stati: anca totale 4,3%, collo femorale 3,5%, trocantere 5,1% e organismo *in toto* 1,5%, rispetto a 3,2%, 3,0%, 3,4% e 1,1% nel gruppo dei 5 mg. L'alendronato 10 mg in monosomministrazione giornaliera ha dunque mostrato in maniera consistente incrementi numerici della DMO superiori a quelli della dose da 5 mg, con differenze comprese fra 0,3% a livello di organismo *in toto* e di 1,7% a livello del trocantere.

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/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 $\leq 2,0$ 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 pediatrici con osteogenesi imperfetta.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Rispetto ad una dose di riferimento somministrata per via endovenosa, la biodisponibilità orale dell'alendronato nelle donne è circa lo 0,7% per dosi da 5 a 40 mg, somministrate dopo il digiuno notturno e 2 ore prima di una colazione standardizzata. La biodisponibilità orale negli uomini (0,6%) è risultata simile a quella nelle donne. Similmente la biodisponibilità si è ridotta (di circa il 40%) quando l'alendronato è stato somministrato un'ora o mezz'ora prima di una colazione standardizzata. Negli studi sull'osteoporosi DRONAL è risultato efficace quando somministrato almeno 30 minuti prima del primo alimento o bevanda della giornata.

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

In individui sani, la somministrazione di prednisone per os (20 mg tre volte al giorno per cinque giorni) non ha dato luogo a variazioni clinicamente significative della biodisponibilità orale dell'alendronato (un intervallo di incremento medio compreso fra 20 e 40%).

Distribuzione

Studi sul ratto mostrano che in seguito alla somministrazione endovenosa di 1 mg/kg l'alendronato, inizialmente distribuito nei tessuti molli, viene rapidamente ridistribuito a livello osseo o escreto nelle urine. Nell'uomo il volume medio di distribuzione allo stato di equilibrio, esclusivo dell'osso, è almeno di 28 litri. Le concentrazioni plasmatiche del medicinale in seguito a dosi orali terapeutiche sono troppo basse per essere rilevate (<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 ad una dose endovenosa di alendronato marcato con ^{14}C , circa il 50% della radioattività è stata escreta nelle urine entro 72 ore e non è stata riscontrata radioattività, se non minima, nelle feci. Dopo somministrazione endovenosa di 10 mg la *clearance* renale dell'alendronato è stata 71 ml/min. Le concentrazioni plasmatiche si sono ridotte di oltre il 95% entro le 6 ore dopo la somministrazione endovenosa.

Nel ratto l'escrezione renale di alendronato non avviene mediante sistemi di trasporto degli acidi o delle basi e di conseguenza non si prevede che nell'uomo possa interferire a questo livello con l'escrezione di altri medicinali.

Studi preclinici mostrano che il medicinale che non viene depositato nell'osso è rapidamente escreto con le urine. Non vi è evidenza nell'animale di saturazione dell'assorbimento a livello osseo dopo trattamento cronico con dosi endovenose cumulative fino a 35 mg/kg. 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 maggiore accumulo di alendronato a livello osseo in pazienti con funzione renale compromessa (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia animale

La DL_{50} orale dell'alendronato in femmine di ratto e di topo è rispettivamente 552 mg/kg (3256 mg/m²) e 966 mg/kg (2898 mg/m²) (2760 e 4830 volte la dose raccomandata per il trattamento dell'osteoporosi in donne in età postmenopausale considerando un peso corporeo di 50 kg). Nei maschi questi valori sono leggermente più elevati: 626 e 1280 mg/kg rispettivamente. Nei cani non sono state letali dosi fino a 200 mg/kg (4000 mg/m²) (1000 volte la dose raccomandata per il trattamento dell'osteoporosi in donne in età postmenopausale considerando un peso corporeo di 50 kg).

Non è stata osservata nessuna evidenza di effetto cancerogeno in uno studio di 105 settimane su ratti che ricevevano dosi orali fino a 3,75 mg/kg/die e in uno studio di 92 settimane su topi che ricevevano dosi orali fino a 10 mg/kg/die.

L'alendronato non ha mostrato genotossicità nel test di mutagenesi microbica *in vitro* con o senza attivazione metabolica. Similmente, non è stata osservata alcuna evidenza di mutagenicità in un test di mutagenesi *in vitro* su cellule di mammifero, in un test di eluizione alcalina *in vitro* su epatociti di ratto e in un test di aberrazione cromosomica *in vivo* su topi a dosi endovenose fino a 25 mg/kg/die (75 mg/m²). In un test di aberrazione cromosomica *in vitro* su cellule di ovaio di criceto cinese, tuttavia, l'alendronato ha mostrato una lieve positività a concentrazioni superiori o uguali a 5 mM in presenza di citotossicità.

Questo dato non è di alcuna rilevanza in termini di sicurezza nell'uomo, dal momento che concentrazioni simili non sono raggiungibili *in vivo* alle dosi terapeutiche.

Inoltre, la chiara negatività dei risultati di 4 dei 5 studi di genotossicità, che includono gli studi più rilevanti per la valutazione del potenziale di cancerogenicità nell'uomo (il test di aberrazione

cromosomica *in vivo* e il test di mutagenesi microbica) e la negatività degli studi di cancerogenicità in ratti e topi porta alla conclusione che con l'alendronato nell'uomo non ci sono evidenze di rischio di cancerogenicità e genotossicità.

Tossicità su Sviluppo e Riproduzione

L'alendronato non ha effetti sulla fertilità e la capacità riproduttiva (maschile e femminile) nei ratti fino a dosi orali di 5 mg/kg/die. L'unico effetto attribuito al medicinale osservato in questi studi è stato il parto distocico nei ratti, che è direttamente correlato all'ipocalcemia iatrogena. Questo effetto può essere prevenuto nei ratti con integratori di calcio. Inoltre, è stato dimostrato che 1,25 mg/kg/die è il livello di dose con il quale chiaramente non si osserva alcun effetto. Negli studi tossicologici sullo sviluppo non si sono verificati effetti indesiderati in ratti e conigli fino a dosi di 25 mg/kg/die e 35 mg/kg/die rispettivamente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

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 contenute in un blister in PVC opaco e alluminio.
DRONAL 10 mg compresse: confezione da 14 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfasigma S.p.A. - Viale Sarca, n. 223 - 20126 Milano (MI)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DRONAL 10 mg compresse - 14 compresse

AIC n. 029054032

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Luglio 2003

Data del rinnovo più recente: Gennaio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agosto 2017

ST 129

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DRONAL 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 anidro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

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

DRONAL è indicato negli adulti per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale. DRONAL 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. Non è stata stabilita la durata ottimale del trattamento con bisfosfonati 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 DRONAL, 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.

Pazienti con danno renale

Non è necessario aggiustare il 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

L'uso dell'alendronato sodico non è raccomandato in bambini di età inferiore a 18 anni a causa dell'insufficienza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia nelle condizioni associate con l'osteoporosi pediatrica (vedere anche paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Uso orale.

Per consentire un adeguato assorbimento dell'alendronato:

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

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

- DRONAL 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 DRONAL solo intero. Il paziente non deve frantumare o masticare o sciogliere in bocca la compressa, a causa del rischio potenziale che si verifichino 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 DRONAL.
- DRONAL 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).

DRONAL 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 e acalasia.
- Impossibilità a stare in piedi o seduti con il busto eretto per almeno 30 minuti.
- Ipocalcemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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 indesiderate 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 verifichino sintomi di irritazione esofagea quali disfagia, odinofagia, dolore retrosternale, insorgenza o peggioramento di piroisi.

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. E' molto importante che il paziente conosca e

comprenda bene le modalità di assunzione del farmaco (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'entrata in commercio del farmaco) rari casi di ulcere gastriche e duodenali, alcuni dei quali gravi ed associati a complicanze.

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 bisfosfonati 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 bisfosfonati 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 bisfosfonato (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 bisfosfonati 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 bisfosfonati, 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 bisfosfonati 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 rischio/beneficio.

Durante il trattamento con i bisfosfonati, 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 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 come dolore o secrezione, o infezioni croniche dell'orecchio esterno.

Dolore muscoloscheletrico

Nei pazienti trattati con bisfosfonati 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 farmaco o di un altro bisfosfonato, un sottogruppo di pazienti è andato incontro ad una ricaduta dei sintomi.

Fratture atipiche del femore

Sono state riportate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con 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. E' stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bisfosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale.

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

Reazioni cutanee

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

Mancata assunzione della dose

I pazienti devono essere informati che in caso di mancata assunzione della dose settimanale di DRONAL 70 mg, devono assumere una compressa al mattino successivo al giorno in cui se ne sono accorti. Non si devono prendere due compresse lo stesso giorno ma si deve ricominciare ad assumere una compressa una volta a settimana, nel giorno prescelto come stabilito in precedenza.

Danno renale

Non si raccomanda l'uso di alendronato in pazienti con danno 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 DRONAL.

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 gravi e spesso a carico di pazienti con condizioni predisponenti (es.: ipoparatiroidismo, deficit di vitamina D e malassorbimento del calcio).

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

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

E' probabile che cibo e bevande (inclusa l'acqua minerale), integratori di calcio, antiacidi e altri farmaci 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 orale di qualsiasi altro farmaco (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 farmaci 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). DRONAL 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. L'alendronato non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

I bisfosfonati sono incorporati nella matrice dell'osso, dalla quale sono gradualmente rilasciati nell'arco di anni. Il quantitativo di bisfosfonati 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 bisfosfonati (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 bisfosfonati. Non è stato studiato l'impatto sul rischio di variabili quali il tempo che intercorre tra la cessazione della terapia con bisfosfonati e il concepimento, il tipo di bisfosfonato 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

DRONAL non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, alcune reazioni avverse che sono state riportate con DRONAL possono in alcuni pazienti avere effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Le risposte individuali a DRONAL 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 DRONAL 70 mg in monosomministrazione settimanale (n=519) e alendronato 10 mg/die (n=370), sono risultati simili.

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

Gli eventi indesiderati segnalati dagli investigatori come possibilmente, probabilmente o sicuramente correlati al farmaco sono presentati nella tabella che segue se si sono verificati in $\geq 1\%$ per ciascun

gruppo di trattamento nello studio ad un anno, oppure se si sono verificati in $\geq 1\%$ dei pazienti trattati con alendronato 10 mg/die e ad un'incidenza superiore al placebo negli studi a tre anni:

	Studio ad un anno		Studi a tre anni	
	DRONAL 70 mg (n = 519) %	Alendronato 10 mg/die (n = 370) %	Alendronato 10 mg/die (n = 196) %	Placebo (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 (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

Tabella delle reazioni avverse

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

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

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Terminologia dell'esperienza avversa
Disturbi del sistema immunitario:	Raro	reazioni di ipersensibilità incluse orticaria e angioedema
Disturbi del metabolismo e della nutrizione:	Raro	ipocalcemia sintomatica, spesso in associazione con condizioni predisponenti ^s
Patologie del sistema nervoso:	Comune	cefalea, capogiro [†]
	Non comune	disgeusia [†]
Patologie dell'occhio:	Non comune	infiammazione dell'occhio (uveite, sclerite o episclerite)
Patologie dell'orecchio e del labirinto:	Comune	vertigine [†]
	Molto raro	osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati)

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*, ulcerazione orofaringea*, PUB (perforazione, ulcere, sanguinamento) del tratto gastrointestinale superiore [§]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:	Comune	alopecia [†] , prurito [†]
	Non comune	eruzione cutanea, eritema
	Raro	eruzione cutanea con fotosensibilità, reazioni cutanee gravi inclusa la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi tossica epidermica [‡]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:	Molto comune	dolore muscoloscheletrico (osseo, muscolare o articolare) che talvolta è grave ^{†§}
	Comune	gonfiore delle articolazioni [†]
	Raro	osteonecrosi della mandibola/mascella ^{‡§} ; fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bisfosfonati) [⊥]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:	Comune	astenia [†] , edema periferico [†]
	Non comune	sintomi transitori come da risposta della fase acuta (mialgia, malessere e raramente febbre), tipicamente associati all'inizio del trattamento [†]
<p>[§] Vedere paragrafo 4.4</p> <p>[†] La frequenza negli studi clinici è stata simile sia nel gruppo trattato con farmaco che in quello trattato con placebo.</p> <p>*Vedere paragrafi 4.2 e 4.4</p> <p>[‡] Questa reazione avversa è stata identificata tramite il monitoraggio post-marketing. La frequenza di "raro" è stata stimata in base a studi clinici rilevanti.</p> <p>[⊥] Riportate durante l'esperienza post-marketing</p>		

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.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

L'ipocalcemia, l'ipofosfatemia e gli eventi indesiderati 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: bisfosfonato, per il trattamento delle malattie delle ossa.
Codice ATC: M05B A04.

Meccanismo d'azione

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale

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

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

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

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

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

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

definizione di cui sopra) nell'incidenza di fratture dell'anca (alendronato 1,0% vs placebo 2,2%, una riduzione del 56%) e nell'incidenza di ≥ 1 frattura vertebrale (2,9% vs 5,8%, una riduzione del 50%).

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

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

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

In seguito a una dose endovenosa singola di alendronato marcato con ^{14}C , circa il 50% della radioattività è stato escreto nelle urine entro 72 ore e non è stata riscontrata radioattività, se non minima, nelle feci. Dopo somministrazione endovenosa singola di 10 mg, la *clearance* renale dell'alendronato è stata 71 ml/min e la *clearance* sistemica non ha superato i 200 ml/min. Le concentrazioni plasmatiche si sono ridotte di oltre il 95% entro 6 ore dalla somministrazione endovenosa. È stato stimato che l'emivita terminale nell'uomo superi i dieci anni, riflettendo il rilascio dell'alendronato dallo scheletro. Nel ratto l'escrezione renale di alendronato non avviene mediante sistemi di trasporto acido-base e di conseguenza non si prevede che nell'uomo interferisca a questo livello con l'escrezione di altri farmaci.

Danno renale

Gli studi preclinici mostrano che il farmaco che non si deposita nell'osso è rapidamente escreto nelle urine. Non è stata rilevata evidenza di saturazione della captazione da parte del tessuto osseo a seguito di somministrazione cronica di dosi endovenose cumulative fino a 35 mg/kg negli animali. Sebbene non siano disponibili informazioni cliniche, è probabile che, come nell'animale, l'eliminazione dell'alendronato per via renale sia ridotta in pazienti con funzione renale compromessa. Di conseguenza si potrebbe prevedere un accumulo leggermente superiore di alendronato a livello osseo in pazienti con funzione renale compromessa (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non indicano alcun rischio specifico nell'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza, tossicità a dose ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogeno. Studi nei ratti hanno mostrato che il trattamento con alendronato durante la gravidanza è stato associato a distocia legata all'ipocalcemia nelle madri. Negli studi, i ratti ai quali sono state somministrate le dosi più alte hanno mostrato una maggiore incidenza di ossificazione fetale incompleta. Non è nota la rilevanza di tali reperti per l'uomo.

6. 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, 12 o 40 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione speciale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfasigma S.p.A. - Viale Sarca, n. 223 - 20126 Milano (MI)

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

2 compresse da 70 mg

AIC n. 029054069

4 compresse da 70 mg
8 compresse da 70 mg
12 compresse da 70 mg

AIC n. 029054071
AIC n. 029054083
AIC n. 029054095

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 2001

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agosto 2017

ST 125

Agenzia Italiana del Farmaco