RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
ALENDRONATO DOC Generici 70 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Una compressa contiene l'equivalente di acido alendronico 70 mg, come alendronato sodico triidrato 91,37 mg.
Eccipiente(i) 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
Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale. ALENDRONATO DOC Generici 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 mono somministrazione settimanale. 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 dei rischi potenziali di ALENDRONATO DOC Generici, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

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

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 del dosaggio nei pazienti anziani.

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

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

ALENDRONATO DOC Generici 70 mg non è stato studiato nel trattamento dell'osteoporosi indotta dai glicocorticoidi.

Modo di somministrazione

Per ottenere un adeguato assorbimento dell'alendronato:

ALENDRONATO DOC Generici deve essere deglutito almeno 30 minuti prima del primo alimento, bevanda o medicinale della giornata insieme solo ad acqua semplice. È probabile che altre bevande (inclusa l'acqua minerale), alimenti e alcuni medicinali riducano l'assorbimento di alendronato (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione").

Per facilitare il rilascio a livello gastrico e ridurre il potenziale di irritazione/eventi indesiderati locali ed esofagei (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego"):

- ALENDRONATO DOC Generici deve essere deglutito solo dopo essersi alzati dal letto per iniziare la giornata, con un bicchiere colmo d'acqua semplice (non meno di 200 ml).

- I pazienti devono deglutire la compressa di ALENDRONATO DOC Generici intera. I pazienti non devono rompere o masticare la compressa o lasciare che la compressa si sciolga in bocca, a causa del rischio potenziale che si verifichino ulcerazioni orofaringee.

- I pazienti non devono distendersi fino a che non abbiano consumato il primo pasto della giornata, il che deve avvenire almeno 30 minuti dopo l'assunzione della compressa.

- I pazienti non devono distendersi per almeno 30 minuti dopo aver assunto ALENDRONATO DOC Generici.

- ALENDRONATO DOC Generici non deve essere assunto al momento di coricarsi o prima di alzarsi dal letto all'inizio della giornata.

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 (vedere anche paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").
Insufficienza renale di grado severo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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 "Controindicazioni").
In pazienti con accertato esofago di Barrett, il medico deve considerare i benefici e i potenziali rischi dell'alendronato nei singoli pazienti.
In pazienti in trattamento con alendronato sono state riportate reazioni indesiderate (alcune gravi e con necessità di ospedalizzazione) a carico dell'esofago 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 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. È molto importante che il paziente conosca e comprenda bene le modalità di assunzione del medicinale (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione"). 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.

L'osteonecrosi della mandibola e/o 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 e/o mascella è stata anche riportata in pazienti con osteoporosi in trattamento con i bifosfonati orali.

I seguenti fattori di rischio devono essere presi in considerazione durante la valutazione del rischio individuale di sviluppare osteonecrosi della mandibola e/o mascella:
- Potenza del bifosfonato (la più alta è per l'acido zoledronico), via di somministrazione (vedere sopra) e dose cumulativa.
- Cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, inibitori dell'angiogenesi, fumo.
- Storia di patologia dentaria, scarsa igiene orale, patologia periodontale, fumo, procedure dentarie invasive e protesi dentaria non adatta.

Prima di iniziare il trattamento con bifosfonati in pazienti con uno scarso stato di salute dentaria deve essere presa in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive.

Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della mandibola e/o mascella durante la terapia con i 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 e/o mascella.
Il giudizio clinico del medico deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.
Durante il trattamento con bifosfonati, tutti i pazienti devono essere invitati a mantenere una buona igiene orale, a effettuare visite dentistiche periodiche, e a segnalare ogni sintomo orale come mobilità, dolore o gonfiore.
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 "Effetti indesiderati"). 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 a un sollievo dai sintomi. A seguito di una nuova somministrazione dello stesso farmaco o di un altro bifosfonato, un sottogruppo di pazienti è andato incontro ad una ricaduta dei sintomi.

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, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

I pazienti devono essere informati che, in caso di mancata assunzione della dose settimanale di ALENDRONATO DOC Generici 70 mg, devono assumere una compressa il 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.

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

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

L'ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare la terapia con alendronato (vedere paragrafo 4.3 "Controindicazioni"). 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 dei sintomi dell'ipocalcemia nel corso del trattamento con ALENDRONATO DOC Generici.
A causa dell'effetto positivo dell'alendronato sull'incremento della mineralizzazione dell'osso, possono verificarsi diminuzioni dei livelli sierici del calcio e dei fosfati, specialmente nei pazienti che assumono glicocorticoidi nei quali l'assorbimento del calcio può risultare diminuito. 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 glicocorticoidi.

Durante l'esperienza successiva alla commercializzazione sono stati segnalati rari casi di gravi reazioni cutanee inclusa sindrome di Stevens Johnson e necrolisi tossica epidermica.

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. 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.

- ALENDRONATO DOC Generici 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.
- ALENDRONATO DOC Generici contiene 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 orale di qualsiasi altro medicinale (vedere paragrafi 4.2 "Posologia e modo di somministrazione" e 5.2 "Proprietà farmacocinetiche").
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 dei FANS è associato a irritazione gastrointestinale, è richiesta cautela durante l'uso di questi medicinali in concomitanza ad 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

<u>Gravidanza</u>
I dati relativi all'uso di alendronato in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. L'alendronato ha causato distocia dovuta all'ipocalcemia nei ratti in gravidanza (vedere paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza"). ALENDRONATO DOC Generici 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. ALENDRONATO DOC Generici 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
Non sono stati condotti studi riguardo agli effetti sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Tuttavia, alcune delle reazioni avverse associate all'uso di ALENDRONATO DOC Generici possono influenzare, in alcuni pazienti, la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari. Gli effetti di ALENDRONATO DOC Generici possono variare a seconda della risposta individuale (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 ≥ 1% per ciascun gruppo di trattamento nello studio ad un anno, oppure se si sono verificati in ≥ 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		*Studio a tre anni*	
	Alendronato 70 mg (n = 519) %	Alendronato 10 mg/die (n = 370) %	Alendronato 10 mg/die (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
Gastro-intestinali				
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
Muscolo scheletrici				
Dolore muscolo scheletrico (osseo, muscolare o articolare)	2,9	3,2	4,1	2,5
Crampi muscolari	0,2	1,1	0,0	1,0
Neurologici				
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 comuni (≥ 1/10), Comuni (≥ 1/100, < 1/10), Non comuni (≥ 1/1.000, < 1/100), Rare (≥ 1/10.000, < 1/1.000), Molto rare (< 1/10.000 inclusi casi isolati)].

Disturbi del sistema immunitario:
Rare: reazioni di ipersensibilità incluse orticaria e angioedema.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:
Rare: ipocalcemia sintomatica, spesso in associazione con condizioni predisponenti [1].

Patologie del sistema nervoso:
Comuni: cefalea, capogiro [2].
Non comuni: disgeusia [2].

Patologie dell'occhio:
Non comuni: infiammazione dell'occhio (uveite, sclerite, episclerite).

Patologie dell'orecchio e del labirinto
Comuni: vertigini [2].

Patologie gastrointestinali:
Comuni: dolore addominale, dispepsia, stipsi, diarrea, flatulenza, ulcera esofagea [3], disfagia [3], distensione addominale, rigurgito acido.
Non comuni: nausea, vomito, gastrite, esofagite [3], erosioni esofagee [3], melena [2].
Rare: restringimento del lume esofageo [3], ulcera orofaringea [3], SUP del tratto gastrointestinale superiore (perforazione, ulcere, sanguinamento) [1].

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Comuni: alopecia [2], prurito [2].
Non comuni: eruzione cutanea, eritema.
Rare: eruzione cutanea con fotosensibilità, reazioni cutanee gravi incluse sindrome di Steven-Johnson e necrolisi epidermica tossica [4].

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:
Molto comuni: dolore muscoloscheletrico (ossa, muscoli o articolazioni) che, in alcuni casi, può manifestarsi in forma grave [1, 2].
Comuni: gonfiore delle articolazioni [2].
Rare: osteonecrosi della mandibola e/o mascella [1, 4], fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bifosfonati).
Molto rare: osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bifosfonati).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:
Comuni: astenia [2], edema periferico [2].
Non comuni: sintomi transitori come da risposta della fase acuta (mialgia, malessere e, raramente, febbre), tipicamente in associazione con l'inizio del trattamento [2].

***Esami diagnostici*:**
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 ≤ 2,0 mg/ml (0,65 mmol/l) rilevate nei due gruppi di trattamento sono risultate simili.

[1] Vedere paragrafo 4.4.
[2] Negli studi clinici, la frequenza nel gruppo in trattamento con il medicinale e nel gruppo con placebo è risultata simile.
[3] Vedere paragrafi 4.2 e 4.4.
[4] Questa reazione avversa è stata identificata durante l'attività di vigilanza successiva alla commercializzazione. La frequenza rara è stata attribuita sulla base dei relativi studi clinici.

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 https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse .

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: bifosfonato, per il trattamento delle malattie delle ossa.
Codice ATC: M05BA04.

Meccanismo d'azione
Il principio attivo di ALENDRONATO DOC Generici, alendronato sodico triidrato, è un bifosfonato 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 alendronato 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%).

Popolazione pediatrica
Alendronato sodico è stato studiato in un numero limitato di pazienti di età inferiore a 18 anni con osteogenesi imperfetta. I risultati non sono sufficienti per supportare l'uso di alendronato sodico in pazienti pediatrici con osteogenesi imperfetta.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Assorbimento
Rispetto ad una dose di riferimento somministrata per via endovenosa, la biodisponibilità orale media dell'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.

Caratteristiche nei pazienti
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 "Posologia e modo di somministrazione").

5.3 Dati preclinici di sicurezza
I dati preclinici 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 pertinente.

6.3 Periodo di validità
3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Astuccio in cartone litografato e blister da 4 o 12 compresse.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 – 20121 Milano – Italia.

8. NUMERI DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
70 mg compresse – 4 compresse in blister - AIC 037520018
70 mg compresse – 12 compresse in blister - AIC 037520020

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Novembre 2007.
Data del rinnovo più recente: Novembre 2012.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Aprile 2023.