

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ SPC

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΙΔΙΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ

FOSALEN δισκίο 70 mg

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει το ισοδύναμο με 70 mg Αλενδρονικό οξύ ως 91.37 mg Αλενδρονάτη νατρίουχο τριυδρική.

Για τα έκδοχα, βλέπε 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Το FOSALEN διατίθεται σε οβάλ, λευκά, αμφίκυρτα δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Το FOSALEN μειώνει τον κίνδυνο των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δόση είναι 70 mg χορηγούμενα μια φορά την εβδομάδα.

Για να επιτραπεί η επαρκής απορρόφηση του alendronate:

Το FOSALEN πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον τριάντα (30) λεπτά, πριν το πρώτο γεύμα ή ρόφημα, όπως και πριν τη λήψη άλλου φαρμακευτικού σκευάσματος, με ένα γεμάτο ποτήρι νερό βρύσης. Άλλα ποτά (συμπεριλαμβανομένου και του μεταλλικού νερού), φαγητά και ορισμένα φαρμακευτικά σκευάσματα μπορεί να μειώσουν την απορρόφηση του alendronate (βλέπε 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων).

Για να διευκολυνθεί η μετάβαση του φαρμάκου στο στομάχι ώστε να μειωθεί η πιθανότητα τοπικού ερεθισμού όπως και ερεθισμού του οισοφάγου / ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση), θα πρέπει:

- Το FOSALEN να καταπίνεται μόλις η ασθενής σηκωθεί από το κρεβάτι, με ένα γεμάτο ποτήρι νερό βρύσης. (όχι λιγότερο από 200 ml ή 7 fl.oz.)
- Οι ασθενείς να μην μασούν τα δισκία και να μην τα διαλύουν μέσα στο στόμα τους επειδή είναι δυνατόν να εμφανισθεί στοματοφαρυγγική εξέλκωση.

- Οι ασθενείς να μην ξαπλώνουν έως όταν πάρουν το πρώτο γεύμα της ημέρας, που πρέπει να γίνεται 30 λεπτά τουλάχιστον μετά τη λήψη του δισκίου.
- Οι ασθενείς να μην ξαπλώνουν για 30 λεπτά τουλάχιστον μετά τη λήψη του FOSALEN.
- Οι ασθενείς να μην λαμβάνουν το FOSALEN εάν πρόκειται να ξαπλώσουν ή πριν σηκωθούν από το κρεβάτι.

Όλοι οι ασθενείς με οστεοπόρωση θα πρέπει να λαμβάνουν συμπληρωματικά ποσότητα ασβεστίου και βιταμίνης D, εφόσον το διαιτολόγιό τους δεν είναι επαρκές. (βλέπε 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση)

Χρήση στους Ηλικιωμένους:

Σύμφωνα με κλινικές μελέτες δεν εμφανίσθηκε διαφορά σχετιζόμενη με την ηλικία στην αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του alendronate. Για αυτό το λόγο δεν χρειάζεται αναπροσαρμογή της δοσολογίας για ηλικιωμένους ασθενείς.

Χρήση στους Ασθενείς με Νεφρική Ανεπάρκεια:

Δεν χρειάζεται αναπροσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ταχύτητα σπειραματικής διήθησης (GFR) μεγαλύτερη από 35 ml/min. Το Alendronate δεν ενδείκνυται για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια όπου το GFR είναι μικρότερο από 35 mL/min, εξαιτίας έλλειψης εμπειρίας.

Χρήση στα Παιδιά:

Το Alendronate δεν έχει μελετηθεί στα παιδιά και για αυτό δεν συνιστάται η χρήση του.

Το FOSALEN 70 mg δεν έχει μελετηθεί για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης από γλυκοκορτικοειδή.

4.3. Αντενδείξεις

- Παθολογικές καταστάσεις του οισοφάγου και άλλες καταστάσεις που προκαλούν επιβράδυνση της κένωσης, όπως στενώσεις ή αχαλασία.
- Αδυναμία της ασθενούς να παραμένει όρθια ή να καθίσει σε όρθια στάση για τουλάχιστον 30 λεπτά.
- Υπερευαισθησία στο alendronate ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Υπασβεσταιμία (βλέπε 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

4.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Alendronate, μπορεί να προκαλέσει τοπικό ερεθισμό του βλενογόννου του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος.

Λόγω της πιθανότητας πρόκλησης ερεθισμού του βλενογόννου του ανώτερου πεπτικού συστήματος και επιδείνωσης της παρούσας νόσου, θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγείται το alendronate σε ασθενείς που παρουσιάζουν ήδη ενεργά προβλήματα από το ανώτερο πεπτικό όπως δυσφαγία, συμπτωματικές οισοφαγικές νόσοι, γαστρίτιδα, δωδεκαδακτυλίτιδα, έλκη ή με πρόσφατο ιστορικό (εντός του προηγούμενου έτους) μείζονος πάθησης του γαστρεντερικού όπως το πεπτικό έλκος, ή η ενεργός γαστρεντερική αιμορραγία ή χειρουργική επέμβαση του ανώτερου

γαστρεντερικού τμήματος εκτός από την πυλωροπλαστική. (βλέπε 4.3 Αντενδείξεις)

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από τον οισοφάγο, όπως οισοφαγίτιδα, οισοφαγικά έλκη και διαβρώσεις, σπάνια ακολουθούμενες από οισοφαγική στένωση, έχουν αναφερθεί για ασθενείς που έπαιρναν alendronate. Σε ορισμένες περιπτώσεις ήσαν σοβαρές και απαιτήθηκε εισαγωγή στο νοσοκομείο. Οι γιατροί θα πρέπει να είναι ενήμεροι για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν πιθανό οισοφαγικό ερεθισμό. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενημερωμένοι ώστε να διακόπτουν το alendronate και να ζητούν ιατρική συμβουλή αν παρουσιάσουν συμπτώματα οισοφαγικού ερεθισμού όπως δυσφαγία, οδυνοφαγία, οπισθοστερνικό πόνο ή εμφάνιση ή / και επιδεινώση του αισθήματος καύσου.

Ο κίνδυνος για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τον οισοφάγο εμφανίζεται αυξημένος σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν το alendronate σύμφωνα με τον ενδεδειγμένο τρόπο και / ή συνεχίζουν να λαμβάνουν alendronate αφού έχουν εμφανίσει συμπτώματα ενδεικτικά οισοφαγικού ερεθισμού. Για το λόγο αυτό είναι πολύ σημαντικό οι ασθενείς να λαμβάνουν πλήρεις και σαφείς οδηγίες για τον τρόπο χορήγησης του φαρμάκου (βλέπε δοσολογία και τρόπο χορήγησης). Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι αν δεν ακολουθούν αυτές τις οδηγίες μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος πρόκλησης ανεπιθύμητων συμβαμάτων από τον οισοφάγο.

Παρ' όλο που δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος κατά την διάρκεια εκτεταμένων κλινικών μελετών, μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έγιναν σπάνιες αναφορές για γαστρικά και δωδεκαδακτυλικά έλκη, μερικά σοβαρά και με επιπλοκές. Η αιτιολογική συσχέτιση δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Στους ασθενείς θα πρέπει να τονίζεται ότι σε περίπτωση που παραλείψουν να λάβουν μια δόση ενός δισκίου FOSALEN, θα πρέπει να λάβουν ένα δισκίο το επόμενο πρωί από τη στιγμή που το θυμηθούν. Δεν πρέπει να πάρουν δύο δισκία την ίδια μέρα, αλλά, θα πρέπει να επιστρέψουν στο να παίρνουν ένα δισκίο την εβδομάδα, όπως αρχικά είχαν προγραμματίσει, την ημέρα της επιλογής τους.

Το Alendronate δε συνιστάται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια όπου η ταχύτητα σπειραματικής διήθησης (GFR) είναι λιγότερο από 35 ml/min (βλέπε Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Αιτίες εμφάνισης οστεοπόρωσης εκτός της έλλειψης οιστρογόνων και της προχωρημένης ηλικίας, πρέπει να ελέγχονται.

Η υπασβεσταιμία θα πρέπει να θεραπευθεί πριν την έναρξη της θεραπείας alendronate (βλέπε 4.3 Αντενδείξεις). Άλλες διαταραχές του μεταβολισμού των οστών (όπως έλλειψη βιταμίνης D), θα πρέπει επίσης να θεραπεύονται επαρκώς. .Εξαιτίας της θετικής επίδρασης του alendronate στην αύξηση της οστικής πυκνότητας, μπορεί να εμφανιστούν μικρές ασυμπτωματικές μειώσεις ασβεστίου και φωσφόρου στον ορό, ειδικά στους ασθενείς που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή, στους οποίους η απορρόφηση του ασβεστίου μπορεί να μειωθεί. Εξασφάλιση πρόσληψης επαρκούς ποσότητας ασβεστίου και βιταμίνης D, είναι για αυτό το λόγο πολύ σημαντική, ιδιαίτερα για τους ασθενείς που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων

Λαμβανόμενα κατά τον ίδιο χρόνο, τροφές, ροφήματα (συμπεριλαμβανομένου του μεταλλικού νερού, συμπληρώματα ασβεστίου, αντιόξινα και άλλα από του στόματος λαμβανόμενα φαρμακευτικά σκευάσματα) πιθανόν να επηρεάζουν την απορρόφηση του alendronate. Για το λόγο αυτό, μετά τη λήψη του alendronate, οι ασθενείς θα πρέπει να περιμένουν τουλάχιστον μισή ώρα πριν λάβουν οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό σκεύασμα από το στόμα (βλέπε 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες). Δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις κλινικής σημασίας με άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα. Ένας μικρός αριθμός γυναικών με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση που μετείχαν σε κλινικές μελέτες, έλαβε οιστρογόνα (ενδοκοιλικά, διαδερμικά ή από του στόματος) ενώ ελάμβαναν ταυτόχρονα alendronate. Δεν διαπιστώθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που να αποδόθηκαν στην ταυτόχρονη χορήγηση των δύο φαρμάκων. Αν και δεν έχουν γίνει ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης, στις κλινικές μελέτες το alendronate χορηγήθηκε σε μεγάλη κλίμακα ταυτόχρονα με κοινά συνταγογραφούμενα φαρμακευτικά σκευάσματα χωρίς εμφάνιση κλινικών ανεπιθύμητων αλληλεπιδράσεων.

4.6. Χορήγηση κατά την κύηση και τον θηλασμό

Χορήγηση κατά την κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χορήγηση του alendronate σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν άμεση επιζήμια δράση στην εγκυμοσύνη, την εμβρυονική / εμβρυική ανάπτυξη, ή μετεμβρυική ανάπτυξη. Το alendronate που χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης σε αρουραίους προκάλεσε δυστοκία σχετιζόμενη με την υπασβεστιαμία (βλέπε 5.3 Προκλινικά δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια). Σύμφωνα και με την ένδειξη, το alendronate δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά την διάρκεια της κύησης.

Χορήγηση κατά το θηλασμό

Δεν είναι γνωστό εάν το alendronate εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα με το θηλασμό. Σύμφωνα και με την ένδειξη, το alendronate δεν θα πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες κατά την περίοδο της γαλουχίας.

4.7. Επίδραση στη ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχει παρατηρηθεί επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή του χειρισμού μηχανημάτων.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινική μελέτη ενός έτους σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση η γενική κλινική εικόνα ασφάλειας ήταν παρόμοια για το FOSALEN 70mg (n=519) και το alendronate 10mg/ημερησίως (n=370).

Σε δύο ταυτόσημα σχεδιασμένες, διάρκειας τριών ετών μελέτες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (alendronate 10mg: n=196, placebo: n=397) η γενική κλινική εικόνα ασφάλειας του alendronate 10mg ημερησίως και του placebo ήταν παρόμοια.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από τους ερευνητές ως ενδεχόμενες, πιθανόν ή οριστικά σχετιζόμενες με το φάρμακο, παρουσιάζονται παρακάτω εάν αυτές εμφανίστηκαν σε ποσοστό $\geq 1\%$ σε κάθε ομάδα θεραπείας στην κλινική μελέτη ενός έτους, ή σε ποσοστό $\geq 1\%$ των ασθενών που

ελάμβαναν FOSALEN 10mg/ημερησίως και σε μεγαλύτερη συχνότητα από τους ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν placebo στις κλινικές μελέτες των τριών ετών:

	Μελέτη ενός έτους		Μελέτη τριών ετών	
	FOSALEN 70mg (n=519) %	Alendronate 10mg/ημέρα (n=370) %	Alendronate 10mg/ημέρα (n=196) %	Placebo (n=397) %
<i>Γαστρεντερικές</i>				
Κοιλιακό άλγος	3.7	3.0	6.6	4.8
Δυσπεψία	2.7	2.2	3.6	3.5
Παλινδρόμηση οξέος	1.9	2.4	2.0	4.3
Ναυτία	1.9	2.4	3.6	4.0
Διάταση κοιλίας	1.0	1.4	1.0	0.8
Δυσκοιλιότητα	0.8	1.6	3.1	1.8
Διάρροια	0.6	0.5	3.1	1.8
Δυσφαγία	0.4	0.5	1.0	0.0
Μετεωρισμός	0.4	1.6	2.6	0.5
Γαστρίτιδα	0.2	1.1	0.5	1.3
Γαστρικό έλκος	0.0	1.1	0.0	0.0
Οισοφαγικό έλκος	0.0	0.0	1.5	0.0
<i>Μυοσκελετικές</i>				
Μυοσκελετικό άλγος (οστό, μυς ή άρθρωση)	2.9	3.2	4.1	2.5
μυϊκή σύσπαση (κράμπα)	0.2	1.1	0.0	1.0
<i>Νευρολογικές</i>				
Κεφαλαλγία	0.4	0.3	2.6	1.5

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών και / ή μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου:

Συχνές (≥1/100, <1/10)

Γαστρεντερικές:

κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, τυμπανισμός, οισοφαγικό έλκος, μέλανα κένωση, δυσφαγία, διάταση κοιλίας, παλινδρόμηση οξέως.

Μυοσκελετικές:

μυοσκελετικό άλγος (οστό, μυς ή άρθρωση)
κεφαλαλγία

Νευρολογικές:

Όχι συχνές (≥1/1000, <1/100)

Γενικές / μη ειδικής εστίας:

εξάνθημα, ερύθημα

Γαστρεντερικές:

ναυτία, έμετος, γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα, οισοφαγικές διαβρώσεις

Σπάνιες (≥1/10000, <1/1000)

Γενικές / μη ειδικής εστίας:

αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης και του αγγειοοιδήματος. Εξάνθημα με φωτοευαισθησία

Γαστρεντερικές:

οισοφαγική στένωση*, στοματοφαρυγγική εξέλκωση*, ανώτερου γαστρεντερικού ΔΕΑ (διατρήσεις, έλκη, αιμορραγίες), παρόλο που

Ειδικές αισθήσεις:

Αιτιολογική συσχέτιση δεν μπορεί να αποκλεισθεί

Ραγοειδίτιδα, σκληρίτιδα

* Βλέπε 4.4 «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση» και 4.2 «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης».

Εργαστηριακά ευρήματα

Σε κλινικές μελέτες, αναφέρθηκε ασυμπτωματική, ήπια και παροδική μείωση των επιπέδων ασβεστίου στον ορό αίματος σε περίπου 18 και 10% αντίστοιχα, των ασθενών που ελάμβαναν alendronate 10mg/ημερησίως σε αντίθεση περίπου σε 12 και 3% αυτών που ελάμβαναν placebo. Παρ' όλα αυτά, η συχνότητα μείωσης των επιπέδων του ασβεστίου στον ορό αίματος σε <8,0 mg/dl (2.0mmol/l) και του φωσφόρου σε = 2.0mg/dl (0.65mmol/l) στον ορό αίματος ήταν όμοιες και στις δύο ομάδες θεραπείας.

4.9 Υπερδοσολογία

Υποασβεστιαμία, υποφωσφαταιμία και ανεπιθύμητες ενέργειες από το ανώτερο πεπτικό όπως γαστρική δυσφορία, οπισθοστερνικός καύσος, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα, ή έλκος μπορεί να προκληθούν από υπερβολική από του στόματος λήψη. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με την θεραπεία της υπερδοσολογίας με alendronate. Θα πρέπει να χορηγείται γάλα ή αντιόξινα ώστε να δεσμευθεί το alendronate. Λόγω του κινδύνου οισοφαγικού ερεθισμού, θα πρέπει να αποφεύγεται πρόκληση εμέτου και η ασθενής θα πρέπει να παραμένει σε όρθια στάση (καθιστή ή όρθια).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Διφωσφονικά, για τη θεραπεία των παθήσεων των οστών.

Κώδικας ATC: M05B A04

Η δραστική ουσία του FOSALEN, το alendronate sodium trihydrate είναι ένα διφωσφονικό, το οποίο εμποδίζει την οστική απορρόφηση στους οστεοκλάστες χωρίς να έχει άμεση επίδραση στο σχηματισμό του οστού. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει επιλεκτική εντόπιση του alendronate στις θέσεις ενεργούς απορρόφησης. Η δράση των οστεοκλαστών εμποδίζεται, όμως η προσέλκυση ή προσκόλληση των οστεοκλαστών δεν επηρεάζεται. Δεν έχει επηρεαστεί η ποιότητα του οστού που σχηματίστηκε κατά την θεραπεία με το alendronate.

Θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης

Η οστεοπόρωση προσδιορίζεται ως οστική πυκνότητα (BMD) της σπονδυλικής στήλης ή του ισχίου κατά 2.5 μονάδες SD κάτω από το μέσο όρο φυσιολογικών νέων ατόμων ή ως ένα προηγούμενο κάταγμα ευθραυστότητας, ανεξάρτητα από την οστική πυκνότητα.

Η θεραπευτική ισοδυναμία του FOSALEN 70mg (n=519) και alendronate 10mg/ημερησίως (n=370) καταδείχθηκε σε μια πολυκεντρική μελέτη διάρκειας ενός έτους σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση. Η μέση αύξηση από το αρχικό επίπεδο (baseline) της ΟΠ της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης σε ένα χρόνο ήταν 5.1% (95% CI: 4.8, 5.4%) στην ομάδα του

εβδομαδιαίου δισκίου 70mg και 5.4% (95% CI: 5.0, 5.8%) στην ομάδα του ημερήσιου δισκίου 10mg. Η μέση αύξηση της ΟΠ ήταν 2.3% και 2.9% στον αυχένα του μηριαίου και 2.9% και 3.1% στο ολικό ισχίο για τις ομάδες των 70mg εβδομαδιαίως και των 10mg εβδομαδιαίως αντίστοιχα. Οι δύο θεραπευτικές ομάδες εμφανίστηκαν επίσης παρόμοιες όσον αφορά τις αυξήσεις της ΟΠ σε άλλα σημεία του σκελετού.

Η δράση του alendronate στην οστική πυκνότητα και στην συχνότητα των καταγμάτων, αξιολογήθηκε σε δύο ταυτόσημου σχεδιασμού αρχικές μελέτες αποτελεσματικότητας (n=994) καθώς και στην μελέτη Fracture Intervention Trial (FIT: n=6,459).

Στις αρχικές μελέτες αποτελεσματικότητας, οι αυξήσεις της μέσης οστικής πυκνότητας (BMD) με το alendronate 10mg/ημερησίως σε σχέση με το placebo στα τρία χρόνια ήταν 8.8%, 5.9% και 7.8% στην σπονδυλική στήλη, στον αυχένα του μηριαίου και στον τροχαντήρα. Η ολική ΟΠ σώματος επίσης αυξήθηκε σημαντικά. Υπήρξε 48% μείωση (alendronate 3.2% έναντι placebo 6.2%) στην αναλογία των ασθενών που ελάμβαναν alendronate και εμφάνισαν σπονδυλικά κατάγματα σε σχέση με αυτούς που ελάμβαναν placebo. Κατά τη διετή χρονικά επέκταση αυτών των μελετών η ΟΠ στην σπονδυλική στήλη και τον τροχαντήρα συνέχισε να αυξάνει και την ΟΠ στον αυχένα του μηριαίου και στο συνολικό σώμα διατηρήθηκε.

Η FIT αποτελούνταν από δύο μελέτες ελεγχόμενες με placebo όταν χορηγούνταν alendronate (5mg ημερησίως για 2 έτη και 10mg ημερησίως είτε για ένα είτε για δύο επιπλέον έτη) ημερησίως:

- FIT 1: Μία μελέτη διάρκειας 3 ετών με 2.027 ασθενείς οι οποίοι είχαν τουλάχιστον κατ' αρχήν σπονδυλικό (συμπιεστικό) κάταγμα. Σε αυτή τη μελέτη το alendronate ημερησίως μείωσε την συχνότητα εμφάνισης ενός ή περισσότερων (≥ 1) νέων σπονδυλικών καταγμάτων κατά 47% (alendronate 7.9% έναντι του placebo 15.0%). Επιπρόσθετα, στατιστικά σημαντική μείωση εμφανίστηκε στην συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων ισχίου (1.1% έναντι 2.2%, μείωση κατά 51%).
- FIT 2: Μία μελέτη διάρκειας 4 ετών με 4.432 ασθενείς με χαμηλή οστική μάζα, αλλά χωρίς εξ' αρχής σπονδυλικό κάταγμα. Σε αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην ανάλυση της υποομάδας των οστεοπορωτικών γυναικών (37% του συνολικού πληθυσμού, που αντιστοιχεί στον παραπάνω αφαιρεθέντα προσδιορισμό της οστεοπόρωσης ως προς την συχνότητα των καταγμάτων ισχίου (alendronate 1.0% έναντι placebo 2.2%, μείωση κατά 56%) και στην συχνότητα ενός ή περισσότερων (≥ 1) σπονδυλικών καταγμάτων (2.9% έναντι 5.8%, μείωση κατά 50%).

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Σε σύγκριση με μια ενδοφλέβια δόση αναφοράς ή από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του alendronate σε γυναίκες ήταν 0.64% για δόσεις κυμαινόμενες από 5 έως 70mg όταν χορηγήθηκαν σε νηστικά από το προηγούμενο βράδυ άτομα και δύο ώρες πριν το τυποποιημένο πρωινό γεύμα τους. Η βιοδιαθεσιμότητα μειώθηκε εξίσου κατά περίπου 0.46% και 0.39% όταν το alendronate χορηγήθηκε μια ή μισή ώρα πριν το πρωινό. Στις μελέτες οστεοπόρωσης, το alendronate ήταν αποτελεσματικό, όταν χορηγούνταν τουλάχιστον 30 λεπτά πριν το πρώτο φαγητό ή ρόφημα της ημέρας.

Η βιοδιαθεσιμότητα ήταν ασήμαντη όταν το alendronate χορηγήθηκε ταυτόχρονα ή πριν περάσουν δύο ώρες μετά το πρωινό γεύμα. Ταυτόχρονη χορήγηση του alendronate με καφέ ή χυμό πορτοκάλι μείωσε τη βιοδιαθεσιμότητα κατά περίπου 60%.

Σε υγιείς ασθενείς, η χορήγηση πρεδνιζολόνης από το στόμα (20mg τρεις φορές ημερησίως για 5 ημέρες) δεν οδήγησε σε κάποια κλινικά σημαντική αλλαγή στην από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του alendronate (εύρος μέσης αύξησης από 20% έως 44%).

Κατανομή

Προκλινικές μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι το alendronate παροδικά κατανέμεται στους μαλακούς ιστούς μετά από τη χορήγηση 1mg/kg ενδοφλέβια, αλλά ταχύτατα κατόπιν, ανακατανέμεται στα οστά ή απεκκρίνεται από τα ούρα. Ο μέσος σταθερός όγκος κατανομής, εκτός των οστών είναι τουλάχιστον 28L στον ανθρώπινο οργανισμό. Οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα που ακολουθούν από του στόματος θεραπευτικές δόσεις είναι πολύ χαμηλές για αναλυτική ανίχνευση (< 5 μg/ml). Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες στο ανθρώπινο πλάσμα είναι περίπου 78%.

Μεταβολισμός

Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι το alendronate μεταβολίζεται στα ζώα ή στον άνθρωπο.

Απέκκριση

Μετά από μια ενδοφλέβια δόση [¹⁴C] alendronate, περίπου το 50% του ραδιοσημασμένου alendronate απεκκρίθηκε από τα ούρα μέσα σε 72 ώρες ενώ ελάχιστο έως καθόλου ανιχνεύθηκε στα κόπρανα. Μετά από μια ενδοφλέβια δόση 10mg, η νεφρική κάθαρση του alendronate ήταν 71 ml/min και η συστηματική κάθαρση δεν ξεπέρασε τα 200 ml/min.

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα, μειώθηκαν περισσότερο από 95% μέσα στις 6 ώρες που ακολούθησαν από την ενδοφλέβια χορήγηση. Η τελική μέση ημίσεια ζωή στον άνθρωπό υπολογίζεται ότι ξεπερνά τα 10 χρόνια, αντανακλώντας την απελευθέρωση του alendronate από το σκελετό. Το alendronate δεν απεκκρίνεται μέσω των όξινων ή βασικών συστημάτων μεταφοράς των νεφρών των αρουραίων και για το λόγο αυτό, δεν αναμένεται να επηρεάζει την απέκκριση άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων από τα συστήματα αυτά στον άνθρωπο.

Χαρακτηριστικά στους ασθενείς

Προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι το φάρμακο το οποίο δεν αποθηκεύεται στα οστά, αποβάλλεται γρήγορα από τα ούρα. Δεν υπάρχουν ενδείξεις κορεσμού της πρόσληψης από τα οστά μετά χρόνια έκθεση σε IV δόσεις alendronate έως και 35 mg/kg σε ζώα. Παρά το ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες από την κλινική πράξη, εκτιμάται ότι όπως και στα ζώα η απέκκριση του alendronate μέσω των νεφρών θα μειώνεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Για το λόγο αυτό κάποια μεγαλύτερη συσσώρευση alendronate στα οστά, θα μπορούσε να συμβεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

5.3. Προκλινικά δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα αποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος για τον άνθρωπο, σύμφωνα με conventional μελέτες φαρμακολογίας, ασφάλειας, τοξικότητας, επαναλαμβανόμενης δόσης, γενοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογένεσης. Μελέτες σε αρουραίους έχουν δείξει ότι η θεραπεία με alendronate κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εμφάνισε δυστοκία στις μητέρες των ζώων κατά τη διάρκεια του τοκετού, η οποία σχετιζόταν με την υπασβεστιαϊμία. Σε μελέτες σε αρουραίους που έλαβαν μεγάλες δόσεις εδείχθη αυξημένη επίπτωση ατελούς εμβρυϊκής οστεοποίησης. Η σημασία για τον άνθρωπο είναι άγνωστη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Ποιοτική σύνθεση σε έκδοχα

Mannitol, Sodium starch glycollate, Starch pregelatinised, Magnesium stearate, Talc

6.2. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3. Χρόνος ζωής

36 μήνες

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη διατήρηση του προϊόντος

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Aluminium / aluminium blisters, σε συσκευασία των 2, 4, 8 (2x4 συσκευασίες) ή 12 (3x4 συσκευασίες) ή 40 (10x4 συσκευασίες) δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορήσουν όλες οι συσκευασίες.

6.6. Οδηγίες για τη χρήση και τον χειρισμό

Χωρίς ειδικές απαιτήσεις.

6.7. Επωνυμία και διεύθυνση του υπευθύνου της άδειας κυκλοφορίας

GENERHARM A.E.
18 ΧΛΜ. ΛΕΩΦ. ΜΑΡΑΘΩΝΟΣ
153 51 ΠΑΛΛΗΝΗ
ΑΤΤΙΚΗ

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ / ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ