

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (S.P.C.)

## DIFONATE

*(Alendronate sodium trihydrate)*

**1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**  
**DIFONATE δισκίο 70mg**

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ**

Το DIFONATE περιέχει ανά δισκίο το ισοδύναμο με 70mg alendronic acid ως 91.37mg alendronate sodium trihydrate.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε 6.1

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Δισκίο

Τα δισκία DIFONATE διατίθενται ως στρογγυλά, αμφίκυρτα, λευκά έως υπόλευκα δισκία.

**4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις**

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

**4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο 70mg χορηγούμενο μία φορά την εβδομάδα.

*Για να επιτραπεί η επαρκής απορρόφηση του alendronate:*

Το DIFONATE 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 πιθανόν είναι 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 DIFONATE να καταπίνεται μόλις η ασθενής σηκωθεί από το κρεβάτι με ένα γεμάτο ποτήρι νερό βρύσης (όχι λιγότερο από 200ml ή 7fl.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 ότου πάρουν το πρώτο γεύμα

της ημέρας, το οποίο πρέπει να γίνεται 30 λεπτά τουλάχιστον μετά τη λήψη του δισκίου.

- Οι ασθενείς να μην ξαπλώνουν για 30 λεπτά τουλάχιστον μετά τη λήψη του δισκίου.
- Οι ασθενείς να μην λαμβάνουν το DIFONATE εάν πρόκειται να ξαπλώσουν ή πριν σηκωθούν από το κρεβάτι.

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν συμπληρωματική ποσότητα ασβεστίου και βιταμίνης D, εφόσον η λήψη με το διαιτολόγιό τους δεν είναι επαρκής (βλέπε 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

#### *Χρήση στους Ηλικιωμένους:*

Σύμφωνα με κλινικές μελέτες δεν εμφανίστηκε διαφορά σχετιζόμενη με την ηλικία στην αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του alendronate. Γι 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 GFR (κάθαρση κρεατινίνης) μεγαλύτερο από 35 ml/min. Το alendronate δεν ενδείκνυται για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια όπου το GFR είναι μικρότερο από 35mL/min, εξαιτίας έλλειψης εμπειρίας.

#### *Χρήση στα Παιδιά (κάτω των 18 ετών):*

Το alendronate έχει μελετηθεί σε ένα μικρό αριθμό ασθενών με ατελή οστεογένεση ηλικίας κάτω των 18 ετών. Τα αποτελέσματα είναι ανεπαρκή για να υποστηρίξουν την χρήση του στα παιδιά.

Το alendronate εβδομαδιαίο δισκίο 70 mg δεν έχει μελετηθεί για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης που προκαλείται από γλυκοκορτικοειδή.

### **4.3. Αντενδείξεις**

- Παθολογικές καταστάσεις του οισοφάγου και άλλες καταστάσεις που προκαλούν επιβράδυνση της κένωσης, όπως στένωση 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 προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:**

Το alendronate, μπορεί να προκαλέσει τοπικό ερεθισμό του βλεννογόνου του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος.

Λόγω της πιθανότητας πρόκλησης ερεθισμού του βλεννογόνου 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 πλωροπλαστική. (βλέπε 4.3 Αντενδείξεις)

Ανεπιθύμητες ενέργειες στον οισοφάγο (μερικές φορές σοβαρές που απαιτήθηκε εισαγωγή στο

νοσοκομείο, όπως οισοφαγίτιδα, οισοφαγικά έλκη και διαβρώσεις), σπάνια ακολουθούμενες από οισοφαγική στένωση, έχουν αναφερθεί για ασθενείς που έπαιρναν alendronate. Οι γιατροί θα πρέπει συνεπώς να είναι ενήμεροι για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν πιθανό οισοφαγικό ερεθισμό. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να διακόπτουν το alendronate και να ζητούν ιατρική συμβουλή αν παρουσιάσουν συμπτώματα οισοφαγικού ερεθισμού όπως δυσφαγία, οδυνοφαγία, οπισθοστερνικό πόνο ή εμφάνιση ή/και επιδείνωση του αισθήματος καύσου.

Ο κίνδυνος για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στον 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 τρόπος 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.

Παρόλο που δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος κατά τη διάρκεια εκτεταμένων κλινικών μελετών, μετά την κυκλοφορία του alendronate έγιναν σπάνια αναφορές για γαστρικά και δωδεκαδακτυλικά έλκη, μερικά σοβαρά και με επιπλοκές.

Έχει αναφερθεί οστεονέκρωση της γνάθου που σχετίζεται γενικά με την εξαγωγή οδόντων και / ή με τοπική λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης της οστεομυελίτιδας) σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν θεραπευτικά σχήματα που συμπεριλαμβάνουν πρωτίστως την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς λάμβαναν επίσης χημειοθεραπεία και κορτικοστεροειδή. Οστεονέκρωση της γνάθου έχει επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με οστεοπόρωση που λαμβάνουν από το στόμα χορηγούμενα διφωσφονικά.

Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο οδοντιατρικής εξέτασης και της κατάλληλης προληπτικής οδοντιατρικής παρέμβασης πριν από τη θεραπεία με διφωσφονικά σε ασθενείς με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου (π.χ. καρκίνο, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, θεραπεία με κορτικοστεροειδή, μη ικανοποιητική στοματική υγιεινή, περιοδοντική νόσο).

Όταν αυτοί οι ασθενείς βρίσκονται σε θεραπεία, θα πρέπει να αποφεύγονται, εάν είναι δυνατόν, εν τω βάθει οδοντιατρικές διεργασίες. Στους ασθενείς, οι οποίοι παρουσίασαν οστεονέκρωση της γνάθου, ενώ λάμβαναν θεραπεία με διφωσφονικά, η οδοντιατρική επέμβαση μπορεί να επιδεινώσει την κατάσταση. Για τους ασθενείς στους οποίους απαιτούνται οδοντιατρικές διεργασίες, δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία, τα οποία να υποστηρίζουν εάν η διακοπή της θεραπείας με διφωσφονικά μειώνει τον κίνδυνο οστεονέκρωσης της γνάθου.

Η κλινική αξιολόγηση από τον θεράποντα ιατρό, θα οδηγήσει στο θεραπευτικό σχήμα για κάθε ασθενή, το οποίο βασίζεται στην εξατομικευμένη αξιολόγηση οφέλους /κινδύνου.

Έχει αναφερθεί πόνος των οστών, των αρθρώσεων και / ή μυϊκός πόνος σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με διφωσφονικά. Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, αυτά τα συμπτώματα ήταν σπάνια σοβαρά και / ή μη αντιμετωπίσιμα (βλέπε 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Το χρονικό διάστημα έναρξης των συμπτωμάτων κυμαινόταν από μία μέρα ως μερικούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν ανακουφισθεί από τα συμπτώματα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Μια υποομάδα παρουσίασε εκ νέου συμπτώματα, όταν της επαναχορηγήθηκε θεραπεία με το ίδιο φάρμακο ή θεραπεία με άλλα διφωσφονικά.

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

Το alendronate δεν συνιστάται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια όπου η ταχύτητα

σπειραματικής διήθησης (GFR) είναι λιγότερο από 35ml/min (βλέπε 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Αιτίες εμφάνισης οστεοπόρωσης εκτός της έλλειψης οιστρογόνων και της προχωρημένης ηλικίας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Η υπασβεστιαμία πρέπει να θεραπευθεί πριν την έναρξη θεραπείας με alendronate (βλέπε 4.3. Αντενδείξεις). Άλλες διαταραχές που επηρεάζουν τον μεταβολισμό μετάλλων (όπως έλλειψη βιταμίνης D και ο υποπαραθυρεοειδισμός), πρέπει επίσης να θεραπεύονται πλήρως.

Σε ασθενείς με αυτές τις διαταραχές, πρέπει να ελέγχονται το ασβέστιο του ορού και τα συμπτώματα υπασβεστιαμίας κατά την διάρκεια της θεραπείας με DIFONATE.

Εξαιτίας της θετικής επίδρασης του alendronate στην αύξηση του bone mineral, μπορεί να εμφανισθούν μειώσεις ασβεστίου και φωσφόρου στον ορό. Αυτές μπορεί να είναι μικρές και ασυμπτωματικές. Ωστόσο, υπάρχουν σπάνιες αναφορές συμπτωματικής υπασβεστιαμίας, οι οποίες περιστασιακά μπορεί να είναι σοβαρές και συχνά παρουσιάστηκαν σε ασθενείς με διαταραχές που προδιαθέτουν (π.χ. υποπαραθυρεοειδισμό, έλλειψη βιταμίνης D και δυσασπορρόφηση του ασβεστίου).

Εξασφάλιση πρόσληψης επαρκούς ποσότητας ασβεστίου και βιταμίνης D είναι για αυτό το λόγο πολύ σημαντική, ιδιαίτερα για τους ασθενείς που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή.

Κατάγματα καταπόνησης (επίσης γνωστά ως κατάγματα ανεπάρκειας) του εγγύς τμήματος της διάφυσης του μηριαίου οστού έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν αγωγή με αλενδρονικό οξύ για μεγάλο χρονικό διάστημα (ο χρόνος εμφάνισης του κατάγματος στην πλειοψηφία των περιπτώσεων κυμαινόταν από 18 μήνες έως 10 χρόνια). Τα κατάγματα εκδηλώθηκαν μετά από ελαφρό τραυματισμό ή χωρίς τραυματισμό και μερικοί ασθενείς ένοιωσαν πόνο στο μηρό, συχνά συνοδευόμενο από απεικονιστικά ευρήματα κατάγματος καταπόνησης, εβδομάδες έως μήνες πριν παρουσιάσουν εικόνα τυπικού κατάγματος του μηριαίου. Τα κατάγματα ήταν συνήθως αμφοτερόπλευρα και ως εκ τούτου σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με διφωσφονικό και παρουσιάζουν ετερόπλευρο κάταγμα του μηριαίου πρέπει να εξετάζεται και το άλλο μηριαίο οστό. Φτωχή πόρωση αυτών των καταγμάτων έχει αναφερθεί. Σε ασθενείς με κάταγμα καταπόνησης, συνιστάται διακοπή του λαμβανόμενου διφωσφονικού εν αναμονή της εκτίμησης της κατάστασης του ασθενούς, πάντα σε συνάρτηση με την εκτίμηση του λόγου ωφέλους/κινδύνου του ασθενούς.

#### **4.5. *Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.***

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 με άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα κλινικής σημασίας. Ένας μικρός αριθμός γυναικών που μετείχαν σε κλινικές μελέτες, έλαβε οιστρογόνα (ενδοκολπικά, διαδερμικά ή από του στόματος) ενώ ελάμβαναν ταυτόχρονα alendronate. Δεν διαπιστώθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που να αποδόθηκαν στην ταυτόχρονη χορήγηση των δύο φαρμάκων.

Παρά το γεγονός ότι δεν έχουν γίνει ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης στις κλινικές μελέτες το alendronate χορηγήθηκε σε μεγάλη κλίμακα ταυτόχρονα με φαρμακευτικά σκευάσματα που συνταγογραφούνται συχνά χωρίς την εμφάνιση κλινικών ανεπιθύμητων αλληλεπιδράσεων.

#### **4.6. *Κύηση και γαλουχία***

*Χορήγηση κατά την κύηση:*

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του alendronate σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν άμεσα επιζήμιες συνέπειες στην εγκυμοσύνη, την εμβρυονική/ εμβρυϊκή ανάπτυξη, ή την μετεμβρυϊκή ανάπτυξη. Το alendronate που χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της 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 την γαλουχία:

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 θηλάζουσες γυναίκες.

**4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

**4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες:**

Σε κλινική μελέτη ενός έτους σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση το συνολικό προφίλ ασφάλειας για το alendronate δισκίο 70 mg που χορηγείται μια φορά εβδομαδιαία (n=519) και το alendronate 10mg/ημερησίως (n=370) ήταν παρόμοια.

Σε δύο ταυτόσημα σχεδιασμένες, διάρκειας τριών ετών μελέτες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (alendronate 10mg: n=196, placebo: n=397) το συνολικό προφίλ ασφάλειας του alendronate 10 mg/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 alendronate 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

Alendronate  
Εβδομαδιαίο  
70mg  
(n=519)  
%

Alendronate  
10mg/ημέρα  
  
(n=370)  
%

Alendronate  
10mg/ημέρα  
  
(n=196)  
%  
Placebo

(n=397)

%

**Γαστρεντερικές**

κοιλιακός πόνος

δυσπεψία

παλινδρόμηση οξέος

ναυτία

διάταση κοιλίας

δυσκοιλιότητα

διάρροια

δυσφαγία

μετεωρισμός

γαστρίτιδα

γαστρικό έλκος

οισοφαγικό έλκος

**Μυοσκελετικές**

μυοσκελετικός πόνος (οστό, μυς ή άρθρωση)

μυϊκή σύσπαση (κράμπα)

**Νευρολογικές**

κεφαλαλγία

3.7

2.7

1.9

1.9

1.0

0.8

0.6

0.4

0.4

0.2

0.0

0.0

2.9

0.2

0.4

3.0

2.2

2.4

2.4

1.4

1.6

0.5

0.5

1.6

1.1

1.1

0.0

3.2  
1.1  
0.3  
6.6  
3.6  
2.0  
3.6  
1.0  
3.1  
3.1  
1.0  
2.6  
0.5  
0.0  
1.5  
4.1  
0.0  
2.6  
4.8  
3.5  
4.3  
4.0  
0.8  
1.8  
1.8  
0.0  
0.5  
1.3  
0.0  
0.0  
2.5  
1.0  
1.5

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

[Συχνές ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Πολύ Σπάνιες ( $< 1/10.000$  συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων περιπτώσεων)].

**Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:**

Σπάνιες: αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης και του αγγειοοιδήματος.

**Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:**

Σπάνιες: Συμπτωματική υπασβεσταμία, συχνά σε συσχετισμό με καταστάσεις που προδιαθέτουν (βλέπε παράγραφο 4.4)

**Διαταραχές του νευρικού συστήματος:**

Συχνές: κεφαλαλγία

**Οφθαλμικές Διαταραχές:**

Σπάνιες: ραγοειδίτιδα, σκληρίτιδα, επισκληρίτιδα.

**Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:**

Συχνές: κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, μετεωρισμός, οισοφαγικό έλκος\*, δυσφαγία \*, κοιλιακή διάταση, παλινδρόμηση οξέος.

Όχι Συχνές: ναυτία, έμετος, γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα\*, οισοφαγικές εξελκώσεις\*, μέλαινα.

Σπάνιες: Οισοφαγική στένωση\*, στοματοφαρυγγική εξέλκωση\*, του ανωτέρου γαστρεντερικού ΔΕΑ (διάτρηση, έλκη, αιμορραγία) (βλέπε παράγραφο 4.4)

\* Βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4

**Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:**

Όχι Συχνές: εξάνθημα, κνησμός, ερύθημα.

Σπάνιες: εξάνθημα με φωτοευαισθησία.

Πολύ σπάνιες και μεμονωμένες περιπτώσεις: μεμονωμένες περιπτώσεις σοβαρών δερματικών αντιδράσεων συμπεριλαμβανομένου και του συνδρόμου Stevens – Johnson και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης.

**Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:**

Συχνές: μυοσκελετικός (του οστού, του μυός ή της άρθρωσης) πόνος.

Σπάνια: έχει αναφερθεί οστεονέκρωση της γνάθου που σχετίζεται με ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά. Οι περισσότερες αναφορές έγιναν από ασθενείς με καρκίνο, αλλά τέτοιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί επίσης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για οστεοπόρωση. Η οστεονέκρωση της γνάθου σχετίζεται γενικά με την εξαγωγή οδόντων και / ή με τοπική λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης της οστεομυελίτιδας). Ως παράγοντες κινδύνου θεωρούνται επίσης διαγνωσμένος καρκίνος, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, κορτικοστεροειδή και μη ικανοποιητική στοματική υγιεινή), σοβαρός μυοσκελετικός (του οστού, του μυός ή της άρθρωσης) πόνος (βλέπε 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Κατάγματα καταπόνησης του εγγύς τμήματος της διάφυσης του μηριαίου (βλ. παράγραφο 4.4).

**Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:**

Σπάνιες: Παροδικά συμπτώματα όπως αυτά της ανταπόκρισης οξείας – φάσης ( μυαλγία, κακουχία και σπάνια πυρετός) τυπικά σε σχέση με την έναρξη της θεραπείας.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του alendronate, έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες (αγνώστου συχνότητας):

**Διαταραχές του νευρικού συστήματος: ζάλη**

**Διαταραχές των ωτών και του λαβυρίνθου: ίλιγγος**

**Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού οστού: οίδημα των αρθρώσεων**

**Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης: εξασθένηση, περιφερικό οίδημα**



#### *Εργαστηριακά ευρήματα*

Σε κλινικές μελέτες, ασυμπτωματική, ήπια και παροδική μείωση των επιπέδων ασβεστίου στον ορό αίματος αναφέρθηκε σε περίπου 18 και 10%, αντίστοιχα, των ασθενών που ελάμβαναν alendronate 10mg/ημερησίως σε αντίθεση περίπου σε 12 και 3% αυτών που ελάμβαναν placebo. Παρόλ' αυτά, οι συχνότητες μείωσης των επιπέδων ασβεστίου στον ορό του αίματος σε <8.0mg/dl (2.0mmol/l) και του φωσφόρου σε ≤2.0 mg/dl (0.65mmol/l) στον ορό αίματος ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες θεραπείας.

#### **4.9. Υπερδοσολογία**

Υπασβεσταιμία, 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 τη θεραπεία της υπερδοσολογίας με alendronate. Θα πρέπει να χορηγείται γάλα ή αντιόξινα ώστε να δεσμευτεί το alendronate. Λόγω του κινδύνου οισοφαγικού ερεθισμού, θα πρέπει να αποφεύγεται πρόκληση εμετού και η ασθενής θα πρέπει να παραμένει σε όρθια στάση.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:**

**Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:** Διφωσφονικά, για τη θεραπεία των παθήσεων των οστών.  
Κωδικός ATC: M05BA04

Η δραστική ουσία του DIFONATE, το alendronate sodium trihydrate είναι ένας διφωσφονίτης, ο οποίος 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 τη 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 ευπάθειας, ανεξάρτητα από την οστική πυκνότητα.**

Η θεραπευτική αντιστοιχία του εβδομαδιαίου δισκίου alendronate 70 mg (n=519) και του alendronate 10mg ημερησίως (n=370) αξιολογήθηκε σε μια ετήσια πολυκεντρική μελέτη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση. Οι μέσες αυξήσεις από το αρχικό επίπεδο (baseline) της ΟΠ της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης 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 ημερησίου 10mg. Οι μέσες αυξήσεις 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 70 mg εβδομαδιαίως και των 10 mg ημερησίως, αντίστοιχα. Οι δύο θεραπευτικές ομάδες εμφανίσθηκαν επίσης παρόμοιες όσον αφορά τις αυξήσεις της ΟΠ σε άλλα σκελετικά τμήματα.

Η δράση του alendronate στην οστική πυκνότητα και στην συχνότητα εμφάνισης 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 σχετικά 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 η ΟΠ στον αυχένα του μηριαίου και στο συνολικό σώμα διατηρήθηκε.

Η μελέτη 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 τριετής μελέτη με 2.027 ασθενείς οι οποίοι είχαν τουλάχιστον ένα αρχικό οσφυϊκό (συμπιεστικό) κάταγμα. Σε αυτή τη μελέτη το alendronate ημερησίως μείωσε την συχνότητα εμφάνισης του  $\geq 1$  νέου σπονδυλικού κατάγματος κατά 47% (alendronate 7.9% έναντι του placebo 15.0%). Επιπρόσθετα, μια στατιστικά σημαντική μείωση εμφανίστηκε στην συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων ισχίου (1.1% έναντι 2.2%, μείωση κατά 51%).
- FIT 2: Μία τετραετής μελέτη με 4.432 ασθενείς με χαμηλή οστική μάζα, αλλά χωρίς ένα αρχικό σπονδυλικό κάταγμα. Σε αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκε μια σημαντική διαφορά στην ανάλυση της υποομάδας των οστεοπορωτικών γυναικών (37% του γενικού πληθυσμού, που αντιστοιχεί στον παραπάνω αναφερθέντα προσδιορισμό της οστεοπόρωσης στην συχνότητα καταγμάτων ισχίου (alendronate 1.0% έναντι placebo 2.2%, μείωση κατά 56%) και στην συχνότητα του  $\geq 1$  σπονδυλικού κατάγματος (2.9% έναντι 5.8%, μείωση κατά 50%).

## 5.2. **Φαρμακοκινητικές ιδιότητες :**

### Απορρόφηση

Σε σύγκριση με μία ενδοφλέβια δόση αναφοράς η 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 μία 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 (<5ng/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 μία ενδοφλέβια δόση [ $^{14}\text{C}$ ] alendronate, περίπου το 50% του ραδιοσημασμένου alendronate απεκκρίθηκε από τα ούρα μέσα σε 72 ώρες ενώ ελάχιστο έως καθόλου ανιχνεύθηκε στα κόπρανα. Μετά από μία ενδοφλέβια δόση 10mg, η νεφρική κάθαρση του alendronate ήταν 71ml/min και η συστηματική κάθαρση δεν ξεπέρασε τα 200ml/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 άνθρωπο υπολογίζεται ότι ξεπερνά τα 10 χρόνια, αντανακλώνοντας 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 35mg/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 (Τοξικολογικές ιδιότητες).**

Τα μη κλινικά 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 υπασβεστιαμία.

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**

Maltose, Crospovidone, Calcium stearate

### **6.2. Ασυμβατότητες:**

Καμία.

### **6.3. Διάρκεια ζωής:**

36 μήνες σε θερμοκρασία  $\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$

### **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την φύλαξη του προϊόντος:**

Καμία.

### **6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα δισκία DIFONATE των 70 mg, περιέχονται σε blister από Aluminium / Aluminium (Alu/Alu) foil σε κουτιά από λιθογραφημένο χαρτόνι.

Κάθε κουτί περιέχει 1 blister των 4 δισκίων BT x 4 (BLIST 1 x 4), μαζί με το φύλλο οδηγιών  
Κάθε κουτί περιέχει 3 blisters των 4 δισκίων BT x 12 (BLIST 3 x 4), μαζί με το φύλλο οδηγιών

- 6.6. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**  
Καμία ειδική υποχρέωση.
7. **Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:**  
**ΦΑΡΜΑΝΕΛ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.**  
Λ.Μαραθώνος 106, 153 44 Γέρακας Αττικής  
τηλ.: 210.60 48 560
8. **ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ :**  
**DIFONATE 70 mg/tab**  
22243/18-8-2009
9. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ / Ή ΤΗΣ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ**  
**ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ:**  
15-5-2008
10. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΟΣΦΑΤΗΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:**  
20-11-2009