

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ACLONIA 70 mg/2.800 IU δισκία

ACLONIA 70 mg/5.600 IU δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε 70 mg/2.800 IU δισκίο περιέχει 70 mg alendronic acid ως alendronate sodium trihydrate και 70 micrograms (2.800 IU) cholecalciferol (βιταμίνη D<sub>3</sub>).

Κάθε 70 mg/5.600 IU δισκίο περιέχει 70 mg alendronic acid ως alendronate sodium trihydrate και 140 micrograms (5.600 IU) cholecalciferol (βιταμίνη D<sub>3</sub>).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε 70 mg/2.800 IU δισκίο περιέχει έως 90 mg άνυδρη λακτόζη και 13,7 mg σακχαρόζη.

Κάθε 70 mg/5.600 IU δισκίο περιέχει έως 64 mg άνυδρη λακτόζη και 27,5 mg σακχαρόζη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

ACLONIA 70 mg/2.800 IU: επιμήκους σχήματος, λευκά ως υπόλευκα, αμφίκυρτα δισκία, με χαραγμένο το 2800 στην μία πλευρά, 12,3±0,2 mm σε μήκος και 6,5±0,2 mm σε πλάτος.

ACLONIA 70 mg/5.600 IU: τροποποιημένα σε σχήμα ορθογωνίου, λευκά ως υπόλευκα δισκία, με χαραγμένο το 5600 στην μία πλευρά, 11,4±0,2 mm σε μήκος και 7,2±0,2 mm σε πλάτος.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ACLONIA 70 mg/2.800 IU ενδείκνυται για την θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης σε γυναίκες που βρίσκονται σε κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης D. Το ACLONIA μειώνει τον κίνδυνο των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου.

Το ACLONIA 70 mg/5.600 IU ενδείκνυται για την θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης σε γυναίκες που δεν λαμβάνουν συμπληρωματική ποσότητα βιταμίνης D και βρίσκονται σε κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης D. Το ACLONIA μειώνει τον κίνδυνο των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο μια φορά την εβδομάδα.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι σε περίπτωση που παραλείψουν μια δόση ACLONIA πρέπει να πάρουν ένα δισκίο το επόμενο πρωί αφότου το θυμηθούν. Δεν πρέπει να πάρουν δύο δισκία την ίδια ημέρα, αλλά πρέπει να επιστρέψουν στο ένα δισκίο μια φορά την εβδομάδα, την ημέρα της επιλογής σας, όπως είχαν αρχικά προγραμματίσει.

Λόγω της φύσης της εξέλιξης της νόσου στην οστεοπόρωση, το ACLONIA έχει σχεδιασθεί για μακροχρόνια χορήγηση. Η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά για την

οστεοπόρωση δεν έχει τεκμηριωθεί. Η ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεκτιμάται ανά περιόδους με βάση τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους του ACLONIA για κάθε ασθενή ξεχωριστά, ιδιαίτερα μετά από 5 ή περισσότερα χρόνια χρήσης.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν συμπληρωματική ποσότητα ασβεστίου εφόσον η πρόσληψη από το διαιτολόγιο τους δεν είναι επαρκής (βλέπε παράγραφο 4.4). Η επιπρόσθετη συμπληρωματική ποσότητα βιταμίνης D πρέπει να εξετασθεί σε ατομική βάση λαμβάνοντας υπόψη οποιαδήποτε λήψη βιταμίνης D από βιταμίνες και διαιτητικά συμπληρώματα.

Δεν έχει μελετηθεί η ισοδυναμία πρόσληψης 2.800 IU βιταμίνης D<sub>3</sub> μία φορά την εβδομάδα του ACLONIA 70 mg/2.800 IU με την ημερήσια δοσολογία 400 IU βιταμίνης D.

Δεν έχει μελετηθεί η ισοδυναμία πρόσληψης 5.600 IU βιταμίνης D<sub>3</sub> μία φορά την εβδομάδα του ACLONIA 70 mg/5.600 IU με την ημερήσια δοσολογία 800 IU βιταμίνης D.

#### *Ηλικιωμένος πληθυσμός*

Σε κλινικές μελέτες, δεν εμφανίστηκε διαφορά σχετιζόμενη με την ηλικία σχετικά με τα προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του alendronate. Γι' αυτό, δεν χρειάζεται αναπροσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

#### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Το ACLONIA δεν συνιστάται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία όπου η κάθαρση κρεατινίνης είναι μικρότερη από 35 mL/min, λόγω έλλειψης εμπειρίας. Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη από 35 mL/min.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του ACLONIA σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Το ACLONIA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών, επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον συνδυασμό alendronic acid/cholecalciferol. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με το alendronic acid στον παιδιατρικό πληθυσμό περιγράφονται στην παράγραφο 5.1.

#### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Για να επιτραπεί η επαρκής απορρόφηση του alendronate:

Το ACLONIA πρέπει να λαμβάνεται με νερό μόνο (όχι μεταλλικό νερό), τουλάχιστον 30 λεπτά πριν το πρώτο γεύμα, ρόφημα, ή φαρμακευτικό προϊόν (συμπεριλαμβανομένων των αντιόξινων, των συμπληρωμάτων ασβεστίου και των βιταμινών) της ημέρας. Άλλα ροφήματα (συμπεριλαμβανομένου και του μεταλλικού νερού), τροφές και ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να μειώσουν την απορρόφηση του alendronate (βλέπε παράγραφο 4.5 και παράγραφο 4.8).

Οι ακόλουθες οδηγίες θα πρέπει να ακολουθηθούν ακριβώς προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος οισοφαγικού ερεθισμού και σχετιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4.4):

- Το ACLONIA πρέπει καταπίνεται μόνο αφότου σηκωθεί ο ασθενής από το κρεβάτι την συγκεκριμένη ημέρα με ένα γεμάτο ποτήρι νερό (όχι λιγότερο από 200 mL).
- Οι ασθενείς πρέπει μόνο να καταπίνουν το ACLONIA ολόκληρο. Οι ασθενείς δεν πρέπει να θρυμματίζουν ή να μασούν το δισκίο ή να το αφήνουν να διαλυθεί μέσα στο στόμα τους επειδή είναι δυνατόν να εμφανιστεί στοματοφαρυγγική εξέλκωση.

- Οι ασθενείς δεν πρέπει να ξαπλώνουν για 30 λεπτά τουλάχιστον μετά τη λήψη του ACLONIA και έως μετά το πρώτο γεύμα της ημέρας.
- Το ACLONIA δεν πρέπει να λαμβάνεται κατά την νυχτερινή κατάκλιση ή πριν σηκωθεί ο ασθενής το πρωί από το κρεβάτι.

#### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Διαταραχές του οισοφάγου και άλλοι παράγοντες που προκαλούν επιβράδυνση της κένωσης του οισοφάγου, όπως στένωση ή αχαλασία.
- Αδυναμία του ασθενούς να σταθεί ή να καθίσει σε όρθια στάση για τουλάχιστον 30 λεπτά.
- Υπασβεσταιμία.

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Alendronate

##### *Ανεπιθύμητες ενέργειες του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος*

Το alendronate μπορεί να προκαλέσει τοπικό ερεθισμό του βλεννογόνου του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος. Λόγω της πιθανότητας επιδείνωσης της υποκείμενης νόσου, θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγείται το alendronate σε ασθενείς με ενεργά προβλήματα στο ανώτερο γαστρεντερικό, όπως δυσφαγία, οισοφαγική νόσο, γαστρίτιδα, δωδεκαδακτυλίτιδα, έλκη, ή με πρόσφατο ιστορικό (εντός του προηγούμενου έτους) μείζονος πάθησης του γαστρεντερικού όπως πεπτικό έλκος, ή ενεργό γαστρεντερική αιμορραγία, ή χειρουργική επέμβαση του ανώτερου γαστρεντερικού τμήματος εκτός από την πυλωροπλαστική (βλέπε παράγραφο 4.3). Σε ασθενείς με γνωστό οισοφάγο Barrett, οι γιατροί που συνταγογραφούν το φάρμακο θα πρέπει να εξετάζουν τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους του alendronate σε εξατομικευμένη βάση για κάθε ασθενή.

Αντιδράσεις από τον οισοφάγο (μερικές φορές σοβαρές που απαιτούν εισαγωγή στο νοσοκομείο), όπως οισοφαγίτιδα, οισοφαγικά έλκη και οισοφαγικές διαβρώσεις, σπάνια ακολουθούμενες από οισοφαγική στένωση, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν alendronate. Γι' αυτό οι γιατροί πρέπει να είναι σε εγρήγορση για οποιεσδήποτε ενδείξεις ή συμπτώματα που υποδηλώνουν πιθανή οισοφαγική αντίδραση και οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να διακόπτουν το alendronate και να ζητούν ιατρική συμβουλή αν παρουσιάσουν συμπτώματα οισοφαγικού ερεθισμού όπως δυσφαγία, άλγος κατά την κατάποση ή οπισθοστερνικό άλγος, εμφάνιση ή επιδείνωση του οπισθοστερνικού καύσου (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ο κίνδυνος για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στον οισοφάγο εμφανίζεται αυξημένος σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν alendronate σύμφωνα με τον ενδεδειγμένο τρόπο και/ή συνεχίζουν να λαμβάνουν alendronate αφού έχουν εμφανίσει συμπτώματα ενδεικτικά για οισοφαγικό ερεθισμό. Είναι πολύ σημαντικό οι ασθενείς να λαμβάνουν πλήρεις οδηγίες για τον τρόπο χορήγησης του φαρμάκου, τις οποίες κατανοούν (βλέπε παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι αν δεν ακολουθούν αυτές τις οδηγίες μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος προβλημάτων στον οισοφάγο.

Παρόλο που δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος κατά την διάρκεια εκτεταμένων κλινικών μελετών με alendronate, έχουν γίνει σπάνια αναφορές (μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου) για γαστρικά και δωδεκαδακτυλικά έλκη, μερικά εκ των οποίων ήταν σοβαρά και με επιπλοκές (βλέπε παράγραφο 4.8).

### *Οστεονέκρωση της γνάθου*

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 τα οποία 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 διφωσφονικά.

Οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εξατομικευμένη αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης οστεονέκρωσης της γνάθου:

- η περιεκτικότητα του διφωσφονικού (η μεγαλύτερη για το ζολενδρονικό οξύ), η οδός χορήγησης (βλέπε παραπάνω) και η αθροιστική δόση
- καρκίνος, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, κορτικοστεροειδή, αναστολείς αγγειογένεσης, κάπνισμα
- ιστορικό οδοντικής νόσου, μη ικανοποιητική στοματική υγιεινή, περιοδοντική νόσος, επεμβατικοί οδοντιατρικοί χειρισμοί και κακώς τοποθετημένες οδοντοστοιχίες

Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο οδοντιατρικής εξέτασης με κατάλληλη προληπτική οδοντιατρική παρέμβαση πριν από την θεραπεία με διφωσφονικά χορηγούμενα από το στόμα σε ασθενείς με μη ικανοποιητική στοματική υγιεινή.

Όταν αυτοί οι ασθενείς βρίσκονται σε θεραπεία, θα πρέπει να αποφεύγονται, εάν είναι δυνατόν, επεμβατικοί οδοντιατρικοί χειρισμοί. 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 οδοντιατρικοί χειρισμοί, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα, 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.

Κατά την διάρκεια θεραπείας με διφωσφονικά, όλοι οι ασθενείς πρέπει να προτρέπονται στο να διατηρούν καλή στοματική υγιεινή, να κάνουν οδοντιατρικούς ελέγχους ρουτίνας, και να αναφέρουν οποιαδήποτε συμπτώματα στο στόμα όπως οδοντική νοσηρότητα, άλγος, ή οίδημα.

### *Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου*

Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου αναφέρθηκε με τη χρήση διφωσφονικών, κυρίως σε περιπτώσεις μακροχρόνιας θεραπείας. Στους πιθανούς παράγοντες κινδύνου οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου περιλαμβάνονται η χρήση στεροειδών και η χημειοθεραπεία ή/και τοπικοί παράγοντες κινδύνου όπως κάποια λοίμωξη ή τραυματισμός. Σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά και παρουσιάζουν συμπτώματα στο αυτί όπως πόνος ή έκκριση, ή χρόνιες λοιμώξεις του αυτιού, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου.

### *Μυοσκελετικός πόνος*

Έχει αναφερθεί πόνος στα οστά, την άρθρωση και/ή μυϊκός πόνος σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά. Σύμφωνα με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, σπανίως τα συμπτώματα αυτά ήταν σοβαρά και /ή καθιστούσαν τον ασθενή ανίκανο (βλέπε παράγραφο 4.8). Το χρονικό διάστημα ως την εμφάνιση των συμπτωμάτων ποικίλει από μία ημέρα ως μερικούς μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Οι περισσότεροι ασθενείς ανακουφίστηκαν από τα συμπτώματα με την διακοπή της θεραπείας. Μια υποομάδα είχε επανεμφάνιση των συμπτωμάτων με την εκ νέου χορήγηση του ίδιου φαρμακευτικού προϊόντος ή άλλων διφωσφονικών.

#### *Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού*

Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου έχουν αναφερθεί με θεραπεία με διφωσφονικά, κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία για την οστεοπόρωση. Αυτά τα εγκάρσια ή μικρά λοξά κατάγματα μπορούν να συμβούν οπουδήποτε κατά μήκος του μηριαίου οστού, από κάτω ακριβώς από τον ελάσσονα τροχαντήρα μέχρι και ακριβώς επάνω από το υπερκονδύλιο κύρτωμα. Αυτά τα κατάγματα συμβαίνουν μετά από μικρό ή καθόλου τραυματισμό και μερικοί ασθενείς βιώνουν πόνο στο μηρό ή στη βουβωνική χώρα, που συνδέεται συχνά με απεικονιστικά ευρήματα των καταγμάτων κόπωσης, εβδομάδες έως μήνες πριν παρουσιάσουν πλήρες κάταγμα μηριαίου. Τα κατάγματα είναι συχνά αμφίπλευρα, ως εκ τούτου το αντίπλευρο μηριαίο οστό πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς που έλαβαν διφωσφονικά και που έχουν υποστεί κάταγμα του μηριαίου άξονα. Πτώχη επούλωση των καταγμάτων αυτών έχει επίσης αναφερθεί. Η διακοπή της θεραπείας με διφωσφονικά σε ασθενείς που υπάρχει υποψία ότι έχουν άτυπο κάταγμα μηριαίου θα πρέπει να εκτιμηθεί εν αναμονή της αξιολόγησης του ασθενούς, με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται ώστε να αναφέρουν οποιοδήποτε πόνο στο μηρό, στο ισχίο ή στη βουβωνική χώρα και κάθε ασθενής που παρουσιάζει αυτά τα συμπτώματα πρέπει να αξιολογείται για ατελές κάταγμα του μηριαίου.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Το ACLONIA δε συνιστάται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία όπου η κάθαρση κρεατινίνης είναι μικρότερη από 35 mL/min (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### *Μεταβολισμός του οστού και των μεταλλικών στοιχείων*

Πρέπει να εξετάζονται αιτίες εμφάνισης οστεοπόρωσης εκτός της έλλειψης οιστρογόνων και της προχωρημένης ηλικίας.

Η υπασβεστιαμία θα πρέπει να αντιμετωπιστεί πριν την έναρξη της θεραπείας με ACLONIA (βλέπε παράγραφο 4.3). Άλλες διαταραχές που επηρεάζουν τον μεταβολισμό μεταλλικών στοιχείων (όπως η έλλειψη βιταμίνης D και ο υποπαραθυρεοειδισμός), θα πρέπει επίσης να θεραπεύονται αποτελεσματικά πριν από την έναρξη του ACLONIA. Η ποσότητα βιταμίνης D που περιέχεται στο ACLONIA δεν είναι κατάλληλη για την διόρθωση της ανεπάρκειας της βιταμίνης D. Σε ασθενείς με αυτές τις καταστάσεις, θα πρέπει να ελέγχονται το ασβέστιο του ορού και τα συμπτώματα υπασβεστιαμίας κατά την διάρκεια της θεραπείας με ACLONIA.

Εξαιτίας των θετικών επιδράσεων του alendronate στην αύξηση της επιμετάλλωσης του οστού, μπορεί να εμφανιστούν μειώσεις ασβεστίου και φωσφόρου στον ορό, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή στους οποίους η απορρόφηση ασβεστίου μπορεί να είναι μειωμένη. Αυτές είναι συχνά μικρές και ασυμπτωματικές. Ωστόσο, έχουν γίνει σπάνιες αναφορές συμπτωματικής υπασβεστιαμίας, οι οποίες περιστασιακά μπορεί να ήταν σοβαρές και συχνά παρουσιάστηκαν σε ασθενείς με προδιαθεσικές καταστάσεις (π.χ. υποπαραθυρεοειδισμό, έλλειψη βιταμίνης D και δυσαπορρόφηση ασβεστίου) (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### Cholecalciferol

Η βιταμίνη D<sub>3</sub> μπορεί να αυξήσει το μέγεθος της υπερασβεστιαμίας και/ή υπερασβεστιουρίας όταν χορηγηθεί σε ασθενείς με νόσο που σχετίζεται με μη ρυθμισμένη υπερπαραγωγή καλσιτριόλης (π.χ. λευχαιμία, λέμφωμα, σαρκοειδωση). Σ' αυτούς τους ασθενείς πρέπει να παρακολουθείται το ασβέστιο του ορού και των ούρων.

Οι ασθενείς με δυσαπορρόφηση μπορεί να μην απορροφούν επαρκώς την βιταμίνη D<sub>3</sub>.

#### Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη και σακχαρόζη. Οι ασθενείς με σπάνια

κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας της φρουκτόζης, της γαλακτόζης, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης, κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σουκράσης-ισομαλτάσης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

##### Alendronate

Εάν λαμβάνονται ταυτόχρονα, τροφές και ροφήματα (συμπεριλαμβανομένου του μεταλλικού νερού), συμπληρώματα ασβεστίου, αντιόξινα και ορισμένα από του στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα είναι πιθανόν να επηρεάζουν την απορρόφηση του alendronate. Γι' αυτό, μετά τη λήψη του alendronate, οι ασθενείς θα πρέπει να περιμένουν τουλάχιστον 30 λεπτά πριν λάβουν οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό προϊόν από το στόμα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Επειδή η χρήση των Μη Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών Φαρμάκων (ΜΣΑΦ) σχετίζεται με γαστρεντερικό ερεθισμό, συνιστάται προσοχή κατά την ταυτόχρονη λήψη με alendronate.

##### Cholecalciferol

Το προϊόν olestra, έλαια μεταλλικών στοιχείων, το orlistat, και ενώσεις που δεσμεύουν το χολικό οξύ (π.χ. χολεστυραμίνη, κολεστιπόλη) μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την απορρόφηση της βιταμίνης D. Αντισπασμωδικά, σιμετιδίνη και θειαζίδες μπορεί να αυξήσουν τον καταβολισμό της βιταμίνης D. Επιπλέον συμπληρώματα βιταμίνης D μπορεί να εξεταστούν σε ατομική βάση.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Το ACLONIA προορίζεται να χορηγηθεί μόνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και γι' αυτό δεν πρέπει να χορηγείται κατά την διάρκεια της κύησης ή σε γυναίκες που θηλάζουν.

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν ή υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την χρήση του alendronate σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγή. Το alendronate που χορηγήθηκε κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης σε αρουραίους προκάλεσε δυστοκία σχετιζόμενη με υπασβεστιαμία (βλέπε παράγραφο 5.3). Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει υπερασβεστιαμία και τοξικότητα στην αναπαραγωγή με μεγάλες δόσεις βιταμίνης D (βλέπε παράγραφο 5.3). Το ACLONIA δεν πρέπει να χορηγείται κατά την διάρκεια της κύησης.

##### Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν το alendronate/οι μεταβολίτες εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογέννητα/βρέφη. Το alendronate δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά την διάρκεια του θηλασμού. Το cholecalciferol και κάποιοι από τους ενεργούς μεταβολίτες του εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

##### Γονιμότητα

Οι διφωσφονικές ενώσεις ενσωματώνονται στη θεμέλια ουσία του οστού, από όπου απελευθερώνονται σταδιακά σε ένα διάστημα ετών. Το ποσοστό των διφωσφονικών που ενσωματώνονται στο οστό των ενηλίκων, και ως εκ τούτου, το διαθέσιμο ποσοστό προς απελευθέρωση στην συστηματική κυκλοφορία, είναι άμεσα σχετιζόμενο με την δόση και τη διάρκεια της χρήσης των διφωσφονικών (βλέπε παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο για το έμβρυο στον άνθρωπο. Ωστόσο, υπάρχει θεωρητικά κίνδυνος

για εμβρυϊκή βλάβη, κυρίως σκελετική, εάν μία γυναίκα καταστεί έγκυος μετά την ολοκλήρωση ενός κύκλου θεραπείας με διφωσφονικά. Η επίδραση των παραμέτρων, όπως ο χρόνος μεταξύ της διακοπής της θεραπείας με διφωσφονικά έως την σύλληψη, το συγκεκριμένο διφωσφονικό που χρησιμοποιείται, και η οδός χορήγησης (ενδοφλέβια έναντι από στόματος) πάνω στον κίνδυνο δεν έχει μελετηθεί.

#### 4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το ACLONIA μπορεί να έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων σε ασθενείς που παρουσιάζουν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (για παράδειγμα θολή όραση, ζάλη και έντονο πόνο του οστού, του μυός ή της άρθρωσης (βλέπε παράγραφο 4.8)).

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί πιο συχνά είναι ανεπιθύμητες ενέργειες του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος που συμπεριλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, ισοφαγικό έλκος, δυσφαγία, κοιλιακή διάταση και παλινδρόμηση οξέος (> 1 %).

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών και/ή μετά την κυκλοφορία φαρμάκου με alendronate.

Δεν έχουν προσδιορισθεί επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες για τον συνδυασμό alendronate και cholecalciferol.

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης και του αγγειοοιδήματος
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Σπάνιες	συμπτωματική υπασβεστιαμία, συχνά σε συσχέτισμό με προδιαθεσικές καταστάσεις <sup>§</sup>
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	κεφαλαλγία, ζάλη <sup>†</sup>
	Όχι συχνές	δυσγευσία <sup>†</sup>
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	φλεγμονή οφθαλμού (ραγοειδίτιδα, σκληρίτιδα ή επισκληρίτιδα)
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές	ίλιγγος <sup>†</sup>
	Πολύ σπάνιες	οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου (ανεπιθύμητη ενέργεια της κατηγορίας των διφωσφονικών)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, μετεωρισμός, ισοφαγικό



Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
		έλκος*, δυσφαγία*, κοιλιακή διάταση, παλινδρόμηση οξέος
	Όχι συχνές	ναυτία, έμετος, γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα*, διαβρώσεις του οισοφάγου*, μέλαινα <sup>†</sup>
	Σπάνιες	οισοφαγική στένωση*, στοματοφαρυγγική εξέλκωση*, ΔΕΑ (διάτρηση, έλκη, αιμορραγία) ανώτερου γαστρεντερικού <sup>§</sup>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	αλωπεκία <sup>†</sup> , κνησμός <sup>†</sup>
	Όχι συχνές	εξάνθημα, ερύθημα
	Σπάνιες	εξάνθημα με φωτοευαισθησία, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης <sup>‡</sup>
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	μυοσκελετικός (οστού, μυός ή άρθρωσης) πόνος ο οποίος μερικές φορές είναι έντονος <sup>†§</sup>
	Συχνές	οίδημα άρθρωσης <sup>†</sup>
	Σπάνιες	οστεονέκρωση της γνάθου <sup>‡§</sup> , άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου (ανεπιθύμητη ενέργεια της κατηγορίας των διφωσφονικών)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	εξασθένιση <sup>†</sup> , περιφερικό οίδημα <sup>†</sup>
	Όχι συχνές	παροδικά συμπτώματα όπως αυτά της απόκρισης οξείας φάσης (μυαλγία, αδιαθεσία, και σπάνια πυρετός), τυπικά σε συσχέτιση με την έναρξη της θεραπείας <sup>†</sup>
<sup>§</sup> Βλέπε παράγραφο 4.4 <sup>†</sup> Η συχνότητα στις κλινικές μελέτες ήταν παρόμοια στην ομάδα με το φαρμακευτικό προϊόν και στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο. <sup>*</sup> Βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4 <sup>‡</sup> Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια ταυτοποιήθηκε μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία. Η συχνότητα ως σπάνια εκτιμήθηκε βάσει των σχετικών κλινικών δοκιμών.		

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή

παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων Μεσογείων 284 15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ: + 30 21 32040380/337 Φαξ: + 30 21 06549585 Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

## 4.9 Υπερδοσολογία

### Alendronate

#### *Συμπτώματα*

Υπασβεσταιμία, υποφωσφαταιμία και ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα όπως στομαχική ενόχληση, οπισθοστερνικός καύσος, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα ή έλκος, μπορεί να προκληθούν από υπερβολική από του στόματος λήψη.

#### *Θεραπεία*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες ειδικές πληροφορίες σχετικά με την θεραπεία της υπερδοσολογίας με alendronate. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με ACLONIA θα πρέπει να χορηγείται γάλα ή αντιόξινα ώστε να δεσμευθεί το alendronate. Λόγω του κινδύνου οισοφαγικού ερεθισμού, θα πρέπει να αποφεύγεται πρόκληση εμέτου και ο ασθενής θα πρέπει να παραμένει σε όρθια στάση.

### Cholecalciferol

Η τοξικότητα της βιταμίνης D δεν έχει τεκμηριωθεί κατά την διάρκεια χρόνιας θεραπείας σε γενικά υγιείς ενήλικες με δοσολογία μικρότερη από 10.000 IU/ημερησίως. Σε μία κλινική μελέτη υγιών ενηλίκων μία ημερήσια δοσολογία 4.000 IU βιταμίνης D<sub>3</sub> για έως και πέντε μήνες δεν σχετίστηκε με υπερασβεστουρία ή με υπερασβεσταιμία.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για την θεραπεία παθήσεων των οστών, Διφωσφονικά, συνδυασμοί κωδικός ATC: M05BB03

Το ACLONIA είναι ένα δισκίο συνδυασμού που περιέχει τις δύο δραστικές ουσίες, alendronate sodium trihydrate και cholecalciferol (βιταμίνη D<sub>3</sub>).

### Μηχανισμός δράσης

#### *Alendronate*

Το alendronate sodium 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. Το οστό που σχηματίζεται κατά την θεραπεία με alendronate έχει φυσιολογική ποιότητα.

#### *Cholecalciferol (βιταμίνη D<sub>3</sub>)*

Η βιταμίνη D<sub>3</sub> παράγεται στο δέρμα με την μετατροπή της 7-dehydrocholesterol σε βιταμίνη

D<sub>3</sub> μέσω της υπερϊώδους ακτινοβολίας. Σε περίπτωση μη επαρκούς έκθεσης στον ήλιο, η βιταμίνη D<sub>3</sub> είναι απαραίτητο προϊόν διατροφής. Η βιταμίνη D<sub>3</sub> μετατρέπεται σε 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> στο ήπαρ, και αποθηκεύεται έως ότου χρησιμοποιηθεί. Η μετατροπή της στην ενεργό ορμόνη 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (calcitriol), που κινητοποιεί το ασβέστιο, στα νεφρά ρυθμίζεται αυστηρά. Η κύρια δράση του 1,25- hydroxyvitamin D<sub>3</sub> είναι να αυξάνει την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου και του φωσφόρου καθώς και να ρυθμίζει το ασβέστιο του ορού, την νεφρική απέκκριση του ασβεστίου και του φωσφόρου, τον σχηματισμό του οστού και την απορρόφηση του οστού.

Η βιταμίνη D<sub>3</sub> απαιτείται για τον φυσιολογικό σχηματισμό του οστού. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D<sub>3</sub> εμφανίζεται, όταν τόσο η έκθεση στο ηλιακό φως όσο και η λήψη μέσω της διατροφής, είναι ανεπαρκείς. Η ανεπάρκεια συσχετίζεται με αρνητικό ισοζύγιο του ασβεστίου, απώλεια οστού και αυξημένο κίνδυνο σκελετικού κατάγματος. Σε σοβαρές περιπτώσεις, η ανεπάρκεια οδηγεί σε δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, υποφωσφαταιμία, μυϊκή αδυναμία των εγγύς μυών και οστεομαλακία, που αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο των πτώσεων και καταγμάτων σε άτομα με οστεοπόρωση. Η συμπληρωματική ποσότητα βιταμίνης D μειώνει αυτούς τους κινδύνους και τις συνέπειές τους.

Η οστεοπόρωση ορίζεται ως η πυκνότητα οστικής επιμετάλλωσης (BMD) της σπονδυλικής στήλης ή του ισχίου κατά 2,5 μονάδες καθιερωμένης απόκλισης (SD) κάτω από το μέσο όρο φυσιολογικών νέων ατόμων ή ως ένα προηγούμενο κάταγμα ευπάθειας, ανεξάρτητα από την BMD.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### *Alendronic acid/Cholecalciferol μελέτες*

Η επίδραση της μειωμένης δόσης alendronic acid/cholecalciferol (70 mg alendronate / 2.800 IU βιταμίνη D<sub>3</sub>) στο επίπεδο της βιταμίνης D έχει δειχθεί σε μία πολυεθνική μελέτη 15 εβδομάδων, όπου εισήχθησαν 682 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση (25-hydroxyvitamin D στον ορό κατά την έναρξη: μέση τιμή, 56 nmol/L [22,3 ng/mL], εύρος 22,5-225 nmol/L [9-90 ng/mL]). Οι ασθενείς έλαβαν την μικρότερη περιεκτικότητα (70 mg/2.800 IU) alendronic acid/cholecalciferol (n=350) ή alendronate 70 mg (n=332) μία φορά την εβδομάδα. Επιπλέον συμπληρώματα βιταμίνης D είχαν απαγορευθεί. Μετά από 15 εβδομάδες θεραπείας, οι μέσες τιμές του 25-hydroxyvitamin D στον ορό ήταν σημαντικά μεγαλύτερες (26 %) στην ομάδα με (70 mg/2.800 IU) alendronic acid /cholecalciferol (56 nmol/L[23 ng/mL]) από ότι στην ομάδα με alendronate μόνο (46 nmol/L [18,2 ng/mL]). Το ποσοστό των ασθενών με ανεπάρκεια βιταμίνης D (τιμές του 25-hydroxyvitamin D στον ορό < 37,5 nmol/L [< 15 ng/mL]) ήταν σημαντικά μειωμένο κατά 62,5 % με alendronic acid/cholecalciferol (70 mg/2.800 IU) έναντι alendronate μόνο (12 % έναντι 32 % ,αντίστοιχα) κατά την διάρκεια της εβδομάδος 15. Το ποσοστό των ασθενών με ανεπάρκεια βιταμίνης D (τιμές του 25-hydroxyvitamin D στον ορό < 22,5 nmol/L [< 9 ng/mL]) μειώθηκε σημαντικά κατά 92 % με alendronic acid/cholecalciferol (70 mg/2.800 IU) έναντι alendronate μόνο (1 % έναντι 13 %, αντίστοιχα). Σ' αυτή τη μελέτη, οι μέσες τιμές του 25-hydroxyvitamin D σε ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης D κατά την έναρξη της μελέτης (25-hydroxyvitamin D, 22,5 έως 37,5 nmol/L [9 έως < 15 ng/mL]) αυξήθηκαν από 30 nmol/L (12,1 ng/mL) σε 40 nmol/L (15,9 ng/mL) κατά την εβδομάδα 15 στην ομάδα alendronic acid/cholecalciferol (70 mg/2.800 IU) (n=75) και μειώθηκαν από 30 nmol/L(12,0 ng/mL) κατά την έναρξη σε 26 nmol/L (10,4 ng/mL) κατά την εβδομάδα 15 στην ομάδα με alendronate μόνο (n=70). Δεν υπήρξαν διαφορές στις μέσες τιμές του ασβεστίου και του φωσφόρου στον ορό ή του ασβεστίου των ούρων που μετρήθηκε σε 24 ώρες, μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

Η επίδραση της μειωμένης δόσης alendronic acid/cholecalciferol (70 mg alendronate / 2.800 IU βιταμίνη D<sub>3</sub>) μαζί με επιπρόσθετα 2.800 IU βιταμίνης D<sub>3</sub> σε ένα σύνολο 5.600 IU (η ποσότητα βιταμίνης D<sub>3</sub> στην υψηλότερη δόση ACLONIA) μια φορά την εβδομάδα παρουσιάστηκε σε μια μελέτη επέκτασης 24 εβδομάδων, στην οποία συμμετείχαν 619

μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση. Οι ασθενείς στην ομάδα με βιταμίνη D<sub>3</sub> των 2.800 έλαβαν alendronic acid/cholecalciferol (70 mg/2.800 IU) (n=299) και οι ασθενείς στην ομάδα με βιταμίνη D<sub>3</sub> των 5.600 έλαβαν alendronic acid/cholecalciferol (70 mg/2.800 IU) και επιπλέον 2.800 IU βιταμίνης D<sub>3</sub> (n=309) μια φορά την εβδομάδα. Επιτράπηκε η χρήση επιπλέον συμπληρωμάτων βιταμίνης D. Μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας, τα μέσα επίπεδα ορού του 25-hydroxyvitamin D ήταν σημαντικά αυξημένα στην ομάδα με βιταμίνη D<sub>3</sub> των 5.600 (69 nmol/L [27,6 ng/mL]) σε σχέση με την ομάδα με βιταμίνη D<sub>3</sub> των 2.800 (64 nmol/L [25,5 ng/mL]). Το ποσοστό των ασθενών με ανεπάρκεια της βιταμίνης D ήταν 5,4 % για την ομάδα με βιταμίνη D<sub>3</sub> των 2.800 έναντι του 3,2 % για την ομάδα με βιταμίνη D<sub>3</sub> των 5.600 κατά το διάστημα επέκτασης των 24 εβδομάδων. Το ποσοστό των ασθενών με ανεπάρκεια της βιταμίνης D ήταν 0,3 % στην ομάδα με βιταμίνη D<sub>3</sub> των 2.800, έναντι του μηδέν για την ομάδα με βιταμίνη D<sub>3</sub> των 5.600. Δεν υπήρχαν διαφορές στις μέσες τιμές του ασβεστίου και του φωσφόρου στον ορό ή του ασβεστίου των ούρων που μετρήθηκε σε 24 ώρες, μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Το ποσοστό των ασθενών με υπερασβεστιουρία στο τέλος της επέκτασης των 24 εβδομάδων δεν διέφερε στατιστικά μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

#### *Alendronate μελέτες*

Η θεραπευτική ισοδυναμία του alendronate 70 mg μία φορά την εβδομάδα (n=519) και του alendronate 10 mg ημερησίως (n=370) έχει δειχθεί σε μια πολυκεντρική μελέτη ενός έτους σε μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση. Οι μέσες αυξήσεις από το αρχικό επίπεδο της BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης κατά το ένα έτος ήταν 5,1 % (95 % CI: 4,8 , 5,4 %) στην ομάδα του εβδομαδιαίου δισκίου 70 mg και 5,4 % (95 % CI: 5,0 , 5,8 %) στην ομάδα του ημερήσιου δισκίου 10 mg. Οι μέσες αυξήσεις της BMD 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 δυο θεραπευτικές ομάδες ήταν επίσης παρόμοιες όσον αφορά τις αυξήσεις της BMD σε άλλα σημεία του σκελετού.

Οι επιδράσεις του alendronate στην οστική μάζα και στην συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων σε μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες εξετάστηκε σε δυο αρχικές μελέτες αποτελεσματικότητας ταυτόσημου σχεδιασμού (n=994) καθώς και στην μελέτη Fracture Intervention Trial (FIT: n=6.459).

Στις αρχικές μελέτες αποτελεσματικότητας, οι μέσες αυξήσεις της BMD με alendronate 10 mg/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, αντιστοίχως. Η ολική BMD του σώματος επίσης αυξήθηκε σημαντικά. Υπήρξε μείωση κατά 48 % (alendronate 3,2 % έναντι placebo 6,2 %) στο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με alendronate και εμφάνισαν ένα ή περισσότερα σπονδυλικά κατάγματα σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν placebo. Κατά την επέκταση κατά δύο έτη αυτών των μελετών, η BMD στην σπονδυλική στήλη και τον τροχαντήρα συνέχισε να αυξάνεται και η BMD στον αυχένα του μηριαίου και στο συνολικό σώμα διατηρήθηκε.

Η FIT αποτελούνταν από δυο μελέτες ελεγχόμενες με placebo όπου χορηγήθηκε alendronate ημερησίως (5 mg ημερησίως για δύο χρόνια και 10 mg ημερησίως είτε για ένα ή για δύο επιπλέον χρόνια):

- FIT 1: Μία μελέτη διάρκειας τριών ετών με 2.027 ασθενείς οι οποίοι είχαν τουλάχιστον ένα οσφυϊκό (συμπιεστικό) κάταγμα πριν από την μελέτη. Σ' αυτή τη μελέτη το alendronate ημερησίως μείωσε την συχνότητα εμφάνισης  $\geq 1$  νέου σπονδυλικού κατάγματος κατά 47 % (alendronate 7,9 % έναντι του placebo 15,0 %). Επιπρόσθετα, μια στατιστικά σημαντική μείωση εμφανίστηκε στην συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων του ισχίου (1,1 % έναντι 2,2 %, μείωση κατά 51 %).
- FIT 2: Μία μελέτη διάρκειας τεσσάρων ετών με 4.432 ασθενείς με χαμηλή οστική

μάζα, αλλά χωρίς σπονδυλικό κάταγμα πριν από την μελέτη. Σ' αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκε μία σημαντική διαφορά στην ανάλυση της υποομάδας των γυναικών με οστεοπόρωση (37 % του γενικού πληθυσμού, που αντιστοιχεί στον προαναφερθέντα ορισμό της οστεοπόρωσης) ως προς τη συχνότητα των καταγμάτων ισχίου (alendronate 1,0 % έναντι placebo 2,2 %, μείωση κατά 56 %) και στην συχνότητα  $\geq 1$  σπονδυλικού κατάγματος (2,9 % έναντι 5,8 %, μείωση κατά 50 %).

#### *Ευρήματα εργαστηριακών ελέγχων*

Σε κλινικές μελέτες, ασυμπτωματική, ήπια και παροδική μείωση των επιπέδων ασβεστίου και φωσφόρου στον ορό αίματος παρατηρήθηκε περίπου σε 18 % και 10 %, αντίστοιχα, των ασθενών που λάμβαναν alendronate 10 mg/ημερησίως έναντι περίπου σε 12 % και 3 % αυτών που λάμβαναν placebo. Ωστόσο, οι συχνότητες μείωσης των επιπέδων του ασβεστίου στον ορό αίματος σε  $< 8,0$  mg/dL (2,0 mmol/L) και του φωσφόρου στον ορό αίματος σε  $\leq 2,0$  mg/dl (0,65 mmol/L) ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες θεραπείας.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το alendronate sodium έχει μελετηθεί σε ένα μικρό αριθμό ασθενών με ατελή οστεογένεση ηλικίας κάτω των 18 ετών. Τα αποτελέσματα είναι ανεπαρκή για να υποστηρίξουν τη χρήση του alendronate sodium σε παιδιατρικούς ασθενείς με ατελή οστεογένεση.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Alendronate

#### *Απορρόφηση*

Σε σύγκριση με μια ενδοφλέβια δόση αναφοράς η από του στόματος μέση βιοδιαθεσιμότητα του alendronate σε γυναίκες ήταν 0,64 % για δόσεις κυμαινόμενες από 5 έως 70 mg όταν χορηγήθηκαν μετά από ολονύκτια νηστεία και δυο ώρες πριν το καθιερωμένο πρωινό γεύμα τους. Η βιοδιαθεσιμότητα μειώθηκε παρομοίως περίπου κατά 0,46 % και 0,39 %, όταν το alendronate χορηγήθηκε μια ή μισή ώρα πριν το καθιερωμένο πρωινό γεύμα.

Στις μελέτες οστεοπόρωσης, το alendronate ήταν αποτελεσματικό, όταν χορηγήθηκε τουλάχιστον 30 λεπτά πριν το πρώτο γεύμα ή ρόφημα της ημέρας.

Το συστατικό alendronate στο δισκίο συνδυασμού ACLONIA (70 mg/2.800 IU) (70 mg/5.600 IU) είναι βιοϊσοδύναμο με το alendronate στο δισκίο των 70 mg.

Η βιοδιαθεσιμότητα ήταν αμελητέα όταν το alendronate χορηγήθηκε ταυτόχρονα με ή έως δυο ώρες μετά το καθιερωμένο πρωινό γεύμα. Ταυτόχρονη χορήγηση του alendronate με καφέ ή χυμό πορτοκάλι μείωσε τη βιοδιαθεσιμότητα περίπου κατά 60 %.

Σε υγιή άτομα, η χορήγηση πρεδνιζόνης από το στόμα (20 mg τρεις φορές ημερησίως για 5 ημέρες) δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντική αλλαγή στην από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του alendronate (μέση αύξηση κυμαινόμενη από 20 % έως 44 %).

#### *Κατανομή*

Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι το alendronate παροδικά κατανέμεται στους μαλακούς ιστούς μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 1 mg/kg, αλλά κατόπιν, ανακατανέμεται ταχύτατα στα οστά ή απεκκρίνεται από τα ούρα. Ο μέσος όγκος κατανομής σταθερής κατάστασης, εκτός των οστών, είναι τουλάχιστον 28 l στον ανθρώπινο οργανισμό. Οι συγκεντρώσεις του alendronate στο πλάσμα μετά από του στόματος χορηγούμενων θεραπευτικών δόσεων είναι πολύ χαμηλές για αναλυτική ανίχνευση ( $< 5$  ng/mL). Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες στο ανθρώπινο πλάσμα είναι περίπου 78 %.

#### *Βιομετασχηματισμός*

Δεν υπάρχει απόδειξη ότι το alendronate μεταβολίζεται στα πειραματόζωα ή στον άνθρωπο.

#### *Αποβολή*

Μετά από μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση [ $^{14}\text{C}$ ]alendronate, περίπου το 50 % της ραδιενέργειας απεκκρίθηκε από τα ούρα μέσα σε 72 ώρες ενώ ελάχιστη έως καθόλου ραδιενέργεια ανιχνεύθηκε στα κόπρανα. Μετά από μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 10 mg, 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 έξι ώρες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση. Ο τελικός χρόνος ημιζωής στον άνθρωπο εκτιμάται ότι ξεπερνά τα δέκα χρόνια, αντανακλώντας την απελευθέρωση του alendronate από το σκελετό. Το alendronate δεν απεκκρίνεται μέσω των όξινων ή βασικών συστημάτων μεταφοράς των νεφρών στους αρουραίους και γι' αυτό, δεν αναμένεται να επηρεάζει την απέκκριση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων από αυτά τα συστήματα στον άνθρωπο.

#### Cholecalciferol

##### *Απορρόφηση*

Σε υγιή ενήλικα άτομα (άνδρες και γυναίκες) κατόπιν χορήγησης alendronic acid /cholecalciferol 70 mg/2.800 IU μετά από ολονύκτια νηστεία και δύο ώρες πριν το γεύμα, η κατά μέσο όρο περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου στον ορό ( $\text{AUC}_{0-120 \text{ hrs}}$ ) για τη βιταμίνη D<sub>3</sub> (μη αναπροσαρμοσμένη για τα επίπεδα της ενδογενούς βιταμίνης D<sub>3</sub>) ήταν 296,4 ng·hr/mL. Η μέση μέγιστη τιμή της συγκέντρωσης στον ορό ( $C_{\text{max}}$ ) της βιταμίνης D<sub>3</sub> ήταν 5,9 ng/mL, και ο διάμεσος χρόνος έως την μέγιστη συγκέντρωση στον ορό ( $T_{\text{max}}$ ) ήταν 12 ώρες. Η βιοδιαθεσιμότητα των 2.800 IU βιταμίνης D<sub>3</sub> στο alendronic acid/cholecalciferol 70 mg/ 2,800 IU είναι παρόμοια με αυτή των 2.800 IU βιταμίνης D<sub>3</sub> που χορηγήθηκε μόνη.

Σε υγιή ενήλικα άτομα (άνδρες και γυναίκες) κατόπιν χορήγησης alendronic acid /cholecalciferol 70 mg/5.600 IU μετά από ολονύκτια νηστεία και δύο ώρες πριν το γεύμα, η κατά μέσο όρο περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου στον ορό ( $\text{AUC}_{0-80 \text{ hrs}}$ ) για τη βιταμίνη D<sub>3</sub> (μη αναπροσαρμοσμένη για τα επίπεδα της ενδογενούς βιταμίνης D<sub>3</sub>) ήταν 490,2 ng·hr/mL. Η μέση μέγιστη τιμή της συγκέντρωσης στον ορό ( $C_{\text{max}}$ ) της βιταμίνης D<sub>3</sub> ήταν 12,2 ng/mL, και ο διάμεσος χρόνος έως την μέγιστη συγκέντρωση στον ορό ( $T_{\text{max}}$ ) ήταν 10,6 ώρες. Η βιοδιαθεσιμότητα των 5.600 IU βιταμίνης D<sub>3</sub> στο alendronic acid /cholecalciferol είναι παρόμοια με αυτή των 5.600 IU βιταμίνης D<sub>3</sub> που χορηγήθηκε μόνη.

##### *Κατανομή*

Κατόπιν απορρόφησης, η βιταμίνη D<sub>3</sub> εισέρχεται στο αίμα ως συστατικά των χυλομικρών. Η βιταμίνη D<sub>3</sub> κατανέμεται ταχέως κατά το πλείστον στο ήπαρ, όπου μεταβολίζεται σε 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, την κύρια μορφή αποθήκευσης. Μικρότερα ποσά κατανέμονται στον λιπώδη και μυϊκό ιστό και αποθηκεύονται ως βιταμίνη D<sub>3</sub> σ' αυτές τις θέσεις για μετέπειτα απελευθέρωση στην κυκλοφορία. Η βιταμίνη D<sub>3</sub> που κυκλοφορεί είναι δεσμευμένη με μία πρωτεΐνη που δεσμεύει την βιταμίνη D.

##### *Βιομετασχηματισμός*

Η βιταμίνη D<sub>3</sub> μεταβολίζεται ταχέως μέσω υδροξυλίωσης στο ήπαρ σε 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> και ακολούθως μεταβολίζεται στους νεφρούς σε 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, που αντιπροσωπεύει την βιολογικά ενεργό μορφή. Περαιτέρω υδροξυλίωση πραγματοποιείται πριν την αποβολή. Ενα μικρό ποσοστό βιταμίνης D<sub>3</sub> υποβάλλεται σε γλυκουρονίδωση πριν την αποβολή.

##### *Αποβολή*

Όταν χορηγήθηκε ραδιενεργός βιταμίνη D<sub>3</sub> σε υγιή άτομα, η μέση απέκκριση ραδιενέργειας μέσω των ούρων ήταν 2,4 % μετά από 48 ώρες και η μέση απέκκριση της ραδιενέργειας με τα κόπρανα ήταν 4,9 % μετά από 4 ημέρες. Και στις δύο περιπτώσεις, η ραδιενέργεια που απεκκρίθηκε ήταν σχεδόν αποκλειστικά ως μεταβολίτες του αρχικού. Ο μέσος χρόνος

ημιζωής της βιταμίνης D<sub>3</sub> στον ορό μετά την από του στόματος χορήγηση δόσης alendronic acid/cholecalciferol (70 mg/2.800 IU) είναι περίπου 24 ώρες.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι το alendronate το οποίο δεν αποθηκεύεται στα οστά απεκκρίνεται ταχέως από τα ούρα. Δεν υπάρχουν ενδείξεις κορεσμού της πρόσληψης από τα οστά μετά από χρόνια χορήγηση αθροιστικών ενδοφλέβιων δόσεων έως 35 mg/kg στα πειραματόζωα. Αν και δεν διατίθενται πληροφορίες από την κλινική πράξη, είναι πιθανόν ότι, όπως και στα πειραματόζωα, η απέκκριση του alendronate μέσω των νεφρών θα είναι μειωμένη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Γι' αυτό, κάποια μεγαλύτερη συσσώρευση του alendronate στα οστά μπορεί να αναμένεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Δεν έχουν διεξαχθεί μη-κλινικές μελέτες με τον συνδυασμό του alendronate και του cholecalciferol.

#### Alendronate

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Μελέτες σε αρουραίους έχουν δείξει ότι η θεραπεία με alendronate κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίστηκε με δυστοκία στις μητέρες των ζώων κατά τη διάρκεια του τοκετού, η οποία σχετίστηκε με υπασβεσταιμία. Σε μελέτες σε αρουραίους που έλαβαν μεγάλες δόσεις παρουσιάστηκε αυξημένη συχνότητα ατελούς εμβρυικής οστεοποίησης. Η σημασία για τον άνθρωπο είναι άγνωστη.

#### Cholecalciferol

Σε μελέτες σε ζώα, με δοσολογίες πολύ μεγαλύτερες από αυτές του θεραπευτικού εύρους για τον άνθρωπο, έχει παρατηρηθεί τοξικότητα στην αναπαραγωγή.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Lactose anhydrous  
Microcrystalline cellulose  
Croscarmellose sodium  
Magnesium stearate  
Sunflower oil, refined  
Butylhydroxytoluene (BHT)-E321  
Gelatin  
Sucrose  
Maize Starch  
Aluminium Magnesium silicate

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε στην αρχική κυψέλη για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

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

Aluminium/Aluminium (PA/AL/PVC - Aluminium) κυψέλες αλουμινίου σε χάρτινο κουτί που περιλαμβάνει:

Μεγέθη συσκευασίας: 4 και 12 δισκία

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΦΑΡΜΑΤΕΝ Α.Β.Ε.Ε.

Δερβενακίων 6,

153 51 Παλλήνη Αττικής, Ελλάδα

Τηλ: 210- 6604300

Fax: 210-6666749

e-mail: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ACLONIA 70 mg/2.800 IU δισκία: 62321/4-9-2017

ACLONIA 70 mg/5.600 IU δισκία: 74811/4-9-2017

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

1<sup>η</sup> Έγκριση: 4-9-2017

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**