ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DIFOCIDOL 70mg/2.800 IU δισκία

DIFOCIDOL 70mg/5.600 IU δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

- Κάθε δισκίο DIFOCIDOL 70mg/2.800 IU περιέχει 70 mg αλενδρονικού οξέος (ως τριϋδρικό νάτριο), και 70 micrograms (2.800 IU) χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D3).

- Κάθε δισκίο DIFOCIDOL 70mg/5.600 IU περιέχει 70 mg αλενδρονικού οξέος (ως τριϋδρικό νάτριο), και 70 micrograms (5.600 IU) χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D3).

Έκδοχα με γνωστή επίδραση:

Κάθε δισκίο περιέχει 62 mg λακτόζη (ως άνυδρη λακτόζη) και 6 mg σακχαρόζη. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

70mg/2800 IU δισκία: λευκά δισκία με σχήμα κάψουλας και με χαραγμένο τον αριθμό "28" στη μία πλευρά και τίποτα στην άλλη πλευρά. Διαστάσεις δισκίου: μήκος: 12,10mm, πλάτος: 6,40mm, πάχος: 4,20mm

70mg/5600 IU δισκία: λευκά δισκία σχήματος ορθογωνίου, και με χαραγμένο τον αριθμό "56" στη μία πλευρά και τίποτα στην άλλη πλευρά. Διαστάσεις δισκίου: μήκος: 11,10mm, πλάτος: 7,00mm, πάχος: 4,30mm

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

1. Θεραπευτικές ενδείξεις

- Το DIFOCIDOL 70mg/2800 IU ενδείκνυται για την θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης σε γυναίκες που βρίσκονται σε κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης D.

- Το DIFOCIDOL 70mg/2800 IU ενδείκνυται για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης σε γυναίκες που δεν λαμβάνουν συμπληρώματα βιταμίνης D και βρίσκονται σε κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης D.

Το DIFOCIDOL μειώνει τον κίνδυνο των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου.

1. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο χορηγούμενο μια φορά την εβδομάδα.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι σε περίπτωση που παραλείψουν να λάβουν μια δόση DIFOCIDOL πρέπει να λάβουν ένα δισκίο το πρωί αφότου το θυμηθούν. Δεν πρέπει να λάβουν δύο δισκία την ίδια ημέρα αλλά πρέπει να επιστρέψουν στο πρόγραμμα λήψης ενός δισκίου μία φορά την εβδομάδα, όπως είχε προγραμματισθεί αρχικά την ημέρα της επιλογής τους.

Λόγω της φύσης της εξέλιξης της νόσου κατά την οστεοπόρωση, το DIFOCIDOL 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 περιοδικά με βάση τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους του DIFOCIDOL 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).

- Δισκία 70mg/2800 IU: Η επιπρόσθετη συμπληρωματική ποσότητα βιταμίνης D πρέπει να εξετασθεί σε προσωπική βάση λαμβάνοντας υπόψιν οποιαδήποτε λήψη βιταμίνης D από βιταμίνες και διαιτητικά συμπληρώματα. Δεν έχει μελετηθεί η ισοδυναμία πρόσληψη 2.800 IU βιταμίνης D3 μία φορά την εβδομάδα του DIFOCIDOL με την ημερήσια δοσολογία 400 IU βιταμίνης D.

- Δισκία 70mg/5600 IU: Δεν έχει μελετηθεί η ισοδυναμία πρόσληψη 5.600 IU βιταμίνης D3 μία φορά την εβδομάδα του DIFOCIDOL με την ημερήσια δοσολογία 800 IU βιταμίνης D.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Σε κλινικές μελέτες, δεν εμφανίσθηκε διαφορά σχετιζόμενη με την ηλικία σχετικά με τα προφίλ αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας της αλενδρονάτης. Γι' αυτό, δεν χρειάζεται αναπροσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Το DIFOCIDOL 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 DIFOCIDOL σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Το DIFOCIDOL δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον συνδυασμό αλενδρονικού οξέος/χοληκαλσιφερόλης. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με το αλενδρονικό οξύ στον παιδιατρικό πληθυσμό περιγράφονται στην παράγραφο 5.1.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Για να επιτραπεί η επαρκής απορρόφηση της αλενδρονάτης:

Το DIFOCIDOL 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 βιταμινών) της ημέρας. Άλλα ποτά (συμπεριλαμβανομένου και του μεταλλικού νερού), τροφές και ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να μειώσουν την απορρόφηση της αλενδρονάτης (βλέπε παράγραφο 4.5 και παράγραφο 4.8).

Θα πρέπει να ακολουθήσετε ακριβώς τις ακόλουθες οδηγίες προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος οισοφαγικού ερεθισμού και σχετιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4.4):

* Το DIFOCIDOL πρέπει καταπίνεται μόνο αφότου σηκωθείτε από το κρεβάτι με ένα γεμάτο ποτήρι νερό (όχι λιγότερο από 200 ml)
* Οι ασθενείς πρέπει μόνο να καταπίνουν ολόκληρο το DIFOCIDOL. 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 εμφανισθεί στοματοφαρυγγική εξέλκωση.
* Οι ασθενείς δεν πρέπει να ξαπλώνουν για 30 λεπτά τουλάχιστον μετά τη λήψη του DIFOCIDOL και έως μετά το πρώτο γεύμα της ημέρας.
* Το DIFOCIDOL δεν πρέπει να λαμβάνεται κατά την κατάκλιση ή πριν σηκωθείτε 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 της ασθενούς να παραμένει όρθια ή να καθίσει σε όρθια στάση για τουλάχιστον 30 λεπτά.
* Υπασβεσταιμία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αλενδρονάτη

Ανεπιθύμητες ενέργειες του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος Η αλενδρονάτη 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 η αλενδρονάτη σε ασθενείς με ενεργά προβλήματα από το 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 της αλενδρονάτης 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 αλενδρονάτη. Οι γιατροί γι'αυτό πρέπει να είναι σε εγρήγορση για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν πιθανή οισοφαγική αντίδραση και οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να διακόπτουν την αλενδρονάτη 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 αλενδρονάτη σύμφωνα με τον ενδεδειγμένο τρόπο και/ή συνεχίζουν να λαμβάνουν αλενδρονάτη αφού έχουν εμφανίσει συμπτώματα ενδεικτικά για οισοφαγικό ερεθισμό. Είναι πολύ σημαντικό οι ασθενείς να λαμβάνουν πλήρεις και κατανοητές οδηγίες για τον τρόπο χορήγησης του φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι αν δεν ακολουθούν αυτές τις οδηγίες μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος πρόκλησης προβλημάτων από τον οισοφάγο.

Παρόλο που δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος κατά την διάρκεια εκτεταμένων κλινικών μελετών με αλενδρονάτη, 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 χορηγούμενα δισφωσφονικά.

Οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν 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, , 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 οδοντιατρικές εργασίες, 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.

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 από το στόμα όπως οδοντική νοσηρότητα, άλγος, ή οίδημα.

Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου

Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου αναφέρθηκε με τη χρήση διφωσφονικών αλάτων, 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 άλατα 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 ανακουφίσθηκαν από τα συμπτώματα με την διακοπή της θεραπείας. Μια υποομάδα είχε επανεμφάνιση των συμπτωμάτων με την εκ νέου χορήγηση του ιδίου 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 ακριβώς κάτω 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 ή και μήνες πριν παρουσιάσουν πλήρες κάταγμα μηριαίου. Τα κατάγματα είναι συχνά αμφοτερόπλευρα, ως εκ τούτου το αντίπλευρο μηριαίο οστούν πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς που έλαβαν διφωσφονικά και που έχουν υποστεί κάταγμα του μηριαίου άξονα. Πτωχή 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 του κινδύνου οφέλους.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά οι ασθενείς πρέπει να ευαισθητοποιούνται 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 DIFOCIDOL δεν 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.

H υπασβεστιαιμία θα πρέπει να αντιμετωπισθεί πριν την έναρξη της θεραπείας με DIFOCIDOL (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 DIFOCIDOL. Η ποσότητα βιταμίνης D που περιέχεται στο DIFOCIDOL 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 υπασβεσταιμίας κατά την διάρκεια της θεραπείας με DIFOCIDOL.

Εξαιτίας των θετικών επιδράσεων της αλενδρονάτης στην αύξηση της επιμετάλλωσης του οστού, μπορεί να εμφανισθούν 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 σπάνια αναφορές συμπτωματικής υπασβεσταιμίας, οι οποίες περιστασιακά μπορεί να είναι σοβαρές και συχνά παρουσιάσθηκαν σε ασθενείς με προδιαθεσικές καταστάσεις (π.χ. υποπαραθυρεοειδισμό, έλλειψη βιταμίνης D και δυσαπορρόφηση ασβεστίου) (βλέπε παράγραφο 4.8).

Χοληκαλσιφερόλη

H βιταμίνη D3 μπορεί να αυξήσει το μέγεθος της υπερασβεσταιμίας και/ή υπερασβεστιουρίας όταν χορηγηθεί σε ασθενείς με νόσο που σχετίζεται με μη ρυθμισμένη υπερπαραγωγή καλσιτριόλη (π.χ. λευχαιμία, λέμφωμα, σαρκοείδωση). Σ' αυτούς τους ασθενείς πρέπει να παρακολουθείται το ασβέστιο του ορού και των ούρων.

Στους ασθενείς με δυσαπορρόφηση η βιταμίνη D3 μπορεί να μην απορροφάται επαρκώς.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη και σακχαρόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας της φρουκτόζης, δυσανεξίας της γαλακτόζης, έλλειψης της Lapp λακτάσης, δυσαπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια της σουκράσης-ισομαλτάσης, δεν πρέπει να λάβουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλενδρονάτη

Όταν λαμβάνονται κατά τον ίδιο χρόνο, τροφές και ροφήματα (συμπεριλαμβανομένου του μεταλλικού νερού), συμπληρώματα ασβεστίου, αντιόξινα και ορισμένα από του στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, πιθανόν να επηρεάζουν την απορρόφηση της αλενδρονάτης. Γι' αυτό, μετά τη λήψη της αλενδρονάτης, 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 αλενδρονάτη.

Χοληκαλσιφερόλη

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 εξετασθούν σε ατομική βάση.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

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

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν ή υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα με την χρήση της αλενδρονάτης σε εγκύους γυναίκες.. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγή. Η αλενδρονάτη που χορηγήθηκε κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης σε αρουραίους προκάλεσε δυστοκία σχετιζόμενη με την υπασβεστιαιμία (βλέπε παράγραφο 5.3). Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει υπερασβεσταιμία και τοξικότητα στην αναπαραγωγή με μεγάλες δόσεις βιταμίνης D (βλέπε παράγραφο 5.3). Το DIFOCIDOL δεν πρέπει να χορηγείται κατά την διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν η αλενδρονάτη/ μεταβολίτες εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογέννητα/βρέφη. Η αλενδρονάτη δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Η χοληκαλσιφερόλη και κάποιοι από τους ενεργούς μεταβολίτες της εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Γονιμότητα

Οι δισφωσφονικές 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 διακοπής της θεραπείας με διφωσφονικά έως την σύλληψη, το συγκεκριμένο διφωσφονικό που χρησιμοποιείται, και η οδός χορήγησης (ενδοφλέβιο έναντι αυτού που χορηγείται από το στόμα) σχετικά με τον κίνδυνο δεν έχει μελετηθεί.

1. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το DIFOCIDOL μπορεί να έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (για παράδειγμα θολή όραση, ζάλη και έντονο μυϊκό πόνο ή πόνο της άρθρωσης (βλέπε παράγραφο 4.8).

1. 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, οισοφαγικό έλκος, δυσφαγία, κοιλιακή διάταση και παλινδρόμηση οξέος (> 1 %).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί με αλενδρονάτη κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών και/ή μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου:

Δεν έχουν προσδιορισθεί επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες για τον συνδυασμό της αλενδρονάτης και χοληκαλσιφερόλης.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Κατηγορία ΟργανικόΣύστημα** | **Συχνότητα**  | **Ανεπιθύμητες Ενέργειες** |
| ***Διαταραχές τουανοσοποιητικούσυστήματος****:* | Σπάνιες  | αντιδράσεις υπερευαισθησίαςσυμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης και τουαγγειοοιδήματος |
| ***Διαταραχές τουμεταβολισμού και τηςθρέψης****:* | Σπάνιες  | συμπτωματική υπασβεστιαιμία, συχνά σεσυσχετισμό με προδιαθεσικές καταστάσεις§ |
| ***Διαταραχές του νευρικούσυστήματος****:* | Συχνές  | κεφαλαλγία, ζάλη† |
| Όχι συχνές | δυσγευσία† |
| ***Οφθαλμικές διαταραχές:***  | Όχι συχνές  | φλεγμονή οφθαλμού (ραγοειδίτιδα, σκληρίτιδα ή επισκληρίτιδα) |
| ***Διαταραχές του ωτός καιτου λαβυρίνθου:*** | Συχνές  | ίλιγγος† |
| Πολύ σπάνιες | οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου (ανεπιθύμητη ενέργεια των διφωσφονικώναλάτων) |
| ***Διαταραχές τουγαστρεντερικούσυστήματος:*** | Συχνές  | κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα,διάρροια, μετεωρισμός, οισοφαγικό έλκος\*,δυσφαγία\*, διάταση κοιλίας, παλινδρόμησηοξέος |
| Όχι συχνές | ναυτία, έμετος, γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα\*,διαβρώσεις του οισοφάγου\*, μέλαινα† |
| Σπάνιες | οισοφαγική στένωση\*, στοματοφαρυγγικήεξέλκωση\*, ΔΕΑ (διάτρηση, έλκη, αιμορραγία)ανώτερου γαστρεντερικού § |
| ***Διαταραχές τουδέρματος και τουυποδόριου ιστού:*** | Συχνές  | αλωπεκία†, κνησμός† |
| Όχι συχνές | εξάνθημα, ερύθημα |
| Σπάνιες | εξάνθημα με φωτοευαισθησία,σοβαρές δερματικές αντιδράσειςσυμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου StevensJohnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης‡ |
| **Διαταραχές τουμυοσκελετικούσυστήματος και τουσυνδετικού ιστού***:* | Πολύ συχνές  | μυοσκελετικός (οστού, μυός ή άρθρωσης) πόνοςο οποίος μερικές φορές είναι έντονος†§ |
| Συχνές | οίδημα άρθρωσης† |
| Σπάνιες | οστεονέκρωση της γνάθου\*§, άτυπαυποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα τηςδιάφυσης του μηριαίου (ανεπιθύμητη ενέργειατης κατηγορίας των διφωσφονικών) |
| ***Γενικές διαταραχές καικαταστάσεις της οδούχορήγησης:*** | Συχνές  | εξασθένιση†, περιφερικό οίδημα† |
| Όχι συχνές | παροδικά συμπτώματα όπως αυτά της απόκρισηςοξείας φάσης (μυαλγία, αδιαθεσία, και σπάνιαπυρετός), τυπικά σε συσχέτιση με την έναρξη τηςθεραπείας† |

§ βλέπε παράγραφο 4.4

† Η συχνότητα στις Κλινικές μελέτες ήταν παρόμοια στην ομάδα με το φάρμακο και με το εικονικό φάρμακο.

\*Βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4

\*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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: http://www.eof.gr).

**4.9 Υπερδοσολογία**

Αλενδρονάτη

*Συμπτώματα*

Υπασβεσταιμία, υποφωσφαταιμία και ανεπιθύμητες αντιδράσεις από το ανώτερο γαστρεντερικό 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 αλενδρονάτη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με DIFOCIDOL θα πρέπει να χορηγείται γάλα ή αντιόξινα ώστε να δεσμευθεί η αλενδρονάτη. Λόγω του κινδύνου οισοφαγικού ερεθισμού, θα πρέπει να αποφεύγεται πρόκληση εμέτου και η ασθενής θα πρέπει να παραμένει σε όρθια στάση.

Χοληκαλσιφερόλη

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 D3 έως και πέντε μήνες δεν σχετίσθηκε με υπερασβεστουρία ή με υπερασβεστιαιμία.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για την θεραπεία των νόσων των οστών, Διφωσφονικά, συνδυασμοί, Κωδικός ATC: M05BB03

Το DIFOCIDOL είναι ένα δισκίο συνδυασμού, που περιέχει τις δύο δραστικές ουσίες νατριούχο τριϋδρική αλενδρονάτη και χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D3).

Μηχανισμός δράσης

*Αλενδρονάτη*

Η νατριούχος αλενδρονάτη 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 της αλενδρονάτης στις θέσεις ενεργούς απορρόφησης. Η δράση των οστεοκλαστών εμποδίζεται, όμως η προσέλκυση ή προσκόλληση των οστεοκλαστών δεν επηρεάζεται. Το οστό που σχηματίσθηκε κατά την θεραπεία με αλενδρονάτη έχει φυσιολογική ποιότητα.

*Χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D3)*

Η βιταμίνη D3 παράγεται στο δέρμα με την μετατροπή της 7-dehydrocholesterol σε βιταμίνη D3 μέσω της υπεριώδους ακτινοβολίας. Σε περίπτωση μη επαρκούς έκθεσης στον ήλιο, η βιταμίνη D3 είναι απαραίτητο προϊόν διατροφής. Η βιταμίνη D3 μετατρέπεται σε 25-hydroxyvitamin D3 στο ήπαρ, και αποθηκεύεται έως ότου χρησιμοποιηθεί. Η μετατροπή της στα νεφρά στην ενεργό ορμόνη 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) που κινητοποιεί το ασβέστιο, ρυθμίζεται άμεσα. Η κύρια δράση του 1,25- hydroxyvitamin D3 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 φωσφόρου, τον σχηματισμό του οστού και την απορρόφηση του οστού.

Η βιταμίνη D3 απαιτείται για τον φυσιολογικό σχηματισμό του οστού. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D3 εμφανίζεται, όταν τόσο η έκθεση στο ηλιακό φως όσο και η λήψη μέσω της διατροφής, είναι ανεπαρκής. Η ανεπάρκεια συσχετίζεται με αρνητικό ισοζύγιο του ασβεστίου, με απώλεια οστού, και αυξημένο κίνδυνο σκελετικού κατάγματος. Σε σοβαρές καταστάσεις, η ανεπάρκεια οδήγησε 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 προσδιορίζεται ως οστική πυκνότητα (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

Μελέτες συνδυασμού αλενδρονάτης και *βιταμίνης D3*

Η επίδραση του συνδυασμού αλενδρονάτης και *βιταμίνης D3* (70 mg αλενδρονάτη/βιταμίνη D3 2.800 IU) 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 δοσολογία (70 mg/2.800 IU) του συνδυασμού αλενδρονάτης και *βιταμίνης D3* (n=350) ή μόνο 70 mg αλενδρονάτης (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) του συνδυασμού αλενδρονάτης και *βιταμίνης D3* (56 nmol/l [23 ng/ml]) από ότι στην ομάδα με αλενδρονάτη 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 το συνδυασμό αλενδρονάτης και *βιταμίνης D3* (70 mg/2.800 IU) έναντι αλενδρονάτη 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 το συνδυασμό αλενδρονάτης και βιταμίνης D3 (70 mg/2.800 IU) έναντι αλενδρονάτη 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 του συνδυασμού αλενδρονάτης και *βιταμίνης D3* (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 μόνο με αλενδρονάτη (n=70). Δεν υπήρξαν διαφορές στις μέσες τιμές του ασβεστίου, των φωσφορικών στον ορό, ή του ασβεστίου των ούρων που μετρήθηκε σε 24 ώρες, μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

Η επίδραση της μειωμένης δόσης του συνδυασμού 70 mg αλενδρονάτη/βιταμίνη D3 2.800 IU μαζί

με επιπρόσθετα 2.800 IU βιταμίνης D3 σε ένα σύνολο 5.600 IU (η ποσότητα βιταμίνης D3 στην

υψηλότερη δόση του συνδυασμού) μια φορά την εβδομάδα, παρουσιάστηκε σε μια μελέτη επέκτασης

24- εβδομάδων, στην οποία συμμετείχαν 619 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση. Οι

ασθενείς στην ομάδα με βιταμίνη D3 των 2.800 έλαβαν συνδυασμό 70 mg/2.800 IU (n=299) και

οι ασθενείς στην ομάδα με βιταμίνη D3 των 5.600 έλαβαν συνδυασμό 70 mg/2.800 IU και

επιπλέον 2.800 IU βιταμίνης D3 (n=309) μια φορά την εβδομάδα. Επιτράπηκε η χρήση επιπλέον

συμπληρωμάτων βιταμίνης D. Μετά από 24- εβδομάδες θεραπείας, τα μέσα επίπεδα ορού της 25-

υδροξυβιταμίνης D ήταν αρκετά αυξημένα στην ομάδα με βιταμίνη D3 των 5.600 (69 nmol/l

[27.6 ng/ml]) σε σχέση με την ομάδα με βιταμίνη D3 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 D3 των 2.800,

έναντι του 3,2 % για την ομάδα με βιταμίνη D3 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 D3 των 2.800, έναντι του μηδέν για την ομάδα με βιταμίνη D3 των 5.600. Δεν υπήρχαν

διαφορές στις μέσες τιμές ορού για το ασβέστιο, το φωσφορικό άλας, ή το ασβέστιο ούρων 24ώρου,

μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Το ποσοστό των ασθενών με υπερασβεστιουρία στο τέλος της

επέκτασης των 24- εβδομάδων δεν διέφερε στατιστικά μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

Μελέτες της αλενδρονάτης

Η θεραπευτική ισοδυναμία της αλενδρονάτης μία φορά την εβδομάδα 70 mg (n=519) και της αλενδρονάτης 10 mg ημερησίως (n=370) έχει δειχθεί σε μια πολυκεντρική μελέτη ενός έτους σε μετεμμηνοπαυσιακές 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 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 της αλενδρονάτης στην οστική μάζα και στην συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, εξετάσθηκε σε δυο ταυτόσημου σχεδιασμού αρχικές μελέτες αποτελεσματικότητας (n=994) καθώς και στην μελέτη Fracture Intervention Trial (FIT: n=6.459).

Στις αρχικές μελέτες αποτελεσματικότητας, οι μέσες αυξήσεις της BMD με αλενδρονάτη 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 αλενδρονάτη 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 αλενδρονάτη ημερησίως (5 mg ημερησίως για δύο χρόνια και 10 mg ημερησίως είτε για ένα χρόνο 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 η αλενδρονάτη ημερησίως μείωσε την συχνότητα εμφάνισης ≥ 1 νέου σπονδυλικού κατάγματος κατά 47 % (alendronate 7,9 % έναντι του placebo 15,0 %). Eπιπρόσθετα, μια στατιστικά σημαντική μείωση εμφανίσθηκε 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 ένα σπονδυλικό κάταγμα πριν από την μελέτη. Σ αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκε μία σημαντική διαφορά στην ανάλυση της υποομάδας των οστεοπορωτικών γυναικών (37 % του γενικού πληθυσμού, που αντιστοιχεί στον παραπάνω αναφερθέντα προσδιορισμό της οστεοπόρωσης) ως προς τη συχνότητα των καταγμάτων ισχίου (alendronate 1,0% έναντι placebo 2,2 %, μείωση κατά 56 %) και στην συχνότητα ≥ 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 αλενδρονάτη 10 mg/ημερησίως έναντι περίπου σε 12 % και 3 % αυτών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, οι συχνότητες μείωσης των επιπέδων του ασβεστίου στον ορό αίματος σε < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) και του φωσφόρου σε < 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) στον ορό αίματος ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η νατριούχος αλενδρονάτη έχει μελετηθεί σε ένα μικρό αριθμό ασθενών με ατελή οστεογένεση ηλικίας κάτω των 18 ετών. Τα αποτελέσματα είναι ανεπαρκή για να υποστηρίξουν τη χρήση της νατριούχου αλενδρονάτης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ατελή οστεογένεση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Αλενδρονάτη

Απορρόφηση

Σε σύγκριση με μια ενδοφλέβια δόση αναφοράς ή από του στόματος μέση βιοδιαθεσιμότητα της αλενδρονάτης σε γυναίκες ήταν 0,64 % για δόσεις κυμαινόμενες από 5 έως 70 mg όταν τους χορηγήθηκαν μετά από ολονύκτια νηστεία και δυο ώρες πριν το καθιερωμένο πρωϊνό γεύμα τους. Η βιοδιαθεσιμότητα μειώθηκε παρομοίως περίπου κατά 0,46 % και 0,39 %, όταν η αλενδρονάτη χορηγήθηκε μια ή μισή ώρα πριν το καθιερωμένο πρωϊνό. Στις μελέτες οστεοπόρωσης, η αλενδρονάτη ήταν αποτελεσματική, όταν χορηγήθηκε τουλάχιστον 30 λεπτά πριν το πρώτο φαγητό ή ρόφημα της ημέρας.

Το συστατικό αλενδρονάτη στo δισκίο συνδυασμού αλενδρονάτης και *βιταμίνης D3* (70 mg/2.800 IU, 70mg/5,600IU) είναι βιοϊσοδύναμο με την αλενδρονάτη στo δισκίο των 70 mg.

Η βιοδιαθεσιμότητα ήταν αμελητέα όταν η αλενδρονάτη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με, ή έως δυο ώρες μετά, το καθιερωμένο πρωϊνό γεύμα. Ταυτόχρονη χορήγηση της αλενδρονάτης 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 της αλενδρονάτης (μέση αύξηση κυμαινόμενη από 20 % έως 44 %).

Κατανομή

Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι η αλενδρονάτη παροδικά κατανέμεται στους μαλακούς ιστούς μετά από τη χορήγηση 1 mg/kg ενδοφλέβια, αλλά ταχύτατα κατόπιν, ανακατανέμεται 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 της αλενδρονάτης 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 η αλενδρονάτη μεταβολίζεται στα πειραματόζωα ή στον άνθρωπο.

Αποβολή

Μετά από μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση [14C] αλενδρονάτη, 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 της αλενδρονάτης 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 ημίσειας ζωής στον άνθρωπο θεωρείται ότι ξεπερνά τα δέκα χρόνια, αντανακλώντας την απελευθέρωση της αλενδρονάτης από το σκελετό. Η αλενδρονάτη 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 τα συστήματα αυτά στον άνθρωπο.

Χοληκαλσιφερόλη

Απορρόφηση

Σε υγιή ενήλικα άτομα (άνδρες και γυναίκες) κατόπιν χορήγησης του συνδυασμού:

- αλενδρονάτης και βιταμίνης D3 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 (AUC 0-120hrs) για τη βιταμίνη D3 (μη αναπροσαρμοσμένη για τα επίπεδα της ενδογενούς βιταμίνης D3), ήταν 296,4 ng⋅hr/ml. Η μέση μέγιστη τιμή της συγκέντρωσης στον ορό (Cmax) της βιταμίνης D3 ήταν 5,9 ng/ml, και ο διάμεσος χρόνος έως την μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (Tmax) ήταν 12 ώρες. Η βιοδιαθεσιμότητα των 2.800 IU βιταμίνης D3 στο συνδυασμό αλενδρονάτης και βιταμίνης D3 είναι παρόμοια με αυτή των 2.800 IU βιταμίνης D3 που χορηγήθηκε μόνη.

- αλενδρονάτης και βιταμίνης D3 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 (AUC 0-80hrs) για τη βιταμίνη D3 (μη αναπροσαρμοσμένη για τα επίπεδα της ενδογενούς βιταμίνης D3), ήταν 490,2 ng⋅hr/ml. Η μέση μέγιστη τιμή της συγκέντρωσης στον ορό (Cmax) της βιταμίνης D3 ήταν 12,2 ng/ml, και ο διάμεσος χρόνος έως την μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (Tmax) ήταν 10,6 ώρες. Η βιοδιαθεσιμότητα των 5.600 IU βιταμίνης D3 στο συνδυασμό αλενδρονάτης και βιταμίνης D3 είναι παρόμοια με αυτή των 5.600 IU βιταμίνης D3 που χορηγήθηκε μόνη.

Κατανομή

Κατόπιν απορρόφησης, η βιταμίνη D3 εισέρχεται στο αίμα ως συστατικά των χυλομικρών. Η βιταμίνη D3 κατανέμεται ταχέως κατά το πλείστον στο ήπαρ, όπου μεταβολίζεται σε 25-hydroxyvitamin D3, την κύρια μορφή αποθήκευσης. Μικρότερα ποσά κατανέμονται στον λιπώδη και μυϊκό ιστό και αποθηκεύονται ως βιταμίνη D3 σ'αυτές τις θέσεις για μετέπειτα απελευθέρωση στην κυκλοφορία. Η βιταμίνη D3 που κυκλοφορεί είναι δεσμευμένη με μία πρωτεϊνη που δεσμεύει την βιταμίνη D.

Βιομετασχηματισμός

Η βιταμίνη D3 μεταβολίζεται ταχέως μέσω υδροξυλίωσης στο ήπαρ σε 25-hydroxyvitamin D3 και ακολούθως δευτερογενώς μεταβολίζεται στους νεφρούς σε 1,25-dihydroxyvitamin D3, που αντιπροσωπεύει την βιολογικά ενεργό μορφή. Περαιτέρω υδροξυλίωση πραγματοποιείται πριν την αποβολή. Ενα μικρό ποσοστό βιταμίνης D3 υποβάλλεται σε γλυκουρονιδίωση πριν την αποβολή.

Αποβολή

Οταν χορηγήθηκε ραδιενεργός βιταμίνη D3 σε υγιή άτομα, η μέση απέκκριση αποβολή 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 ημίσειας ζωής της βιταμίνης D3 στον ορό, μετά την από του στόματος χορήγηση δόσης συνδυασμού αλενδρονάτης και βιταμίνης D3 (70 mg/2.800 IU), είναι περίπου 24 ώρες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι η αλενδρονάτη 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 της αλενδρονάτης μέσω των νεφρών θα είναι μειωμένη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Γι'αυτό, κάποια μεγαλύτερη συσσώρευση της αλενδρονάτης 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 το συνδυασμό της αλενδρονάτης και της χοληκαλσιφερόλης.

Αλενδρονάτη

Τα μη κλινικά δεδομένα αποκαλύπτουν ότι δεν υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος για τον άνθρωπο, σύμφωνα με συμβατικές μελέτες ασφάλειας φαρμακολογίας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, γενοτοξικότητας και πιθανής καρκινογένεσης. Μελέτες σε αρουραίους έχουν δείξει ότι η θεραπεία με αλενδρονάτη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίσθηκε με δυστοκία στις μητέρες των ζώων κατά τη διάρκεια του τοκετού, η οποία σχετίσθηκε με υπασβεσταιμία. Σε μελέτες σε αρουραίους που έλαβαν μεγάλες δόσεις παρουσιάσθηκε αυξημένη συχνότητα ατελούς εμβρυικής οστεοποίησης. Η σημασία για τον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Χοληκαλσιφερόλη

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

1. Κατάλογος εκδόχων

Microcrystalline Cellulose (Type 102), lactose anhydrous, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, triglycerides medium-chain, butylhydroxytoluene, sucrose, gelatin, starch pregelatinised, purified water.

1. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

1. Διάρκεια ζωής

70 mg/2,800 IU: 18 μήνες.

70 mg/5.600 IU: 24 μήνες.

1. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία κυψέλης για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως. Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

1. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Aluminium / aluminium κυψέλες, σε κουτιά που περιέχουν 2, 4, 6 ή 12 δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορoύν όλες οι συσκευασίες.

1. Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την απόρριψη

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

1. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΦΑΡΜΑΝΕΛ ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Λ. Μαραθώνος 106, Τ.Κ. 153 44

Γέρακας – Αττικής, Τηλ.: 210.60.48.560

1. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
2. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟ

05/2017