

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΙΔΙΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ

DELFOZA

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει το ισοδύναμο με 70mg alendronic acid ως 91,37 alendronate sodium trihydrate.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

4 ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

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

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Για να επιτραπεί η επαρκής απορρόφηση του alendronate:

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

Για να διευκολυνθεί η μετάβαση του φαρμάκου στο στομάχι ώστε να μειωθεί η πιθανότητα τοπικού ερεθισμού όπως και ερεθισμού του οισοφάγου/ανεπιθύμητες ενέργειες(βλέπε 4.4 ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά την χρήση), θα πρέπει:

- Το DELFOZA να καταπίνεται μόλις ο ασθενής έχει 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 εμφανιστεί στοματοφαρυγγική εξέλκωση.
- Οι ασθενείς να μην ξαπλώνουν έως ότου πάρουν το πρώτο γεύμα της ημέρας, που πρέπει να γίνεται 30 λεπτά τουλάχιστον μετά την λήψη του δισκίου.
- Οι ασθενείς να μην ξαπλώνουν για 30 λεπτά τουλάχιστον μετά την λήψη του DELFOZA.
- Οι ασθενείς να μην λαμβάνουν το DELFOZA εάν πρόκειται να ξαπλώσουν ή πριν σηκωθούν από το κρεβάτι.

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

Χρήση στους Ηλικιωμένους:

Σύμφωνα με κλινικές μελέτες δεν εμφανίστηκε διαφορά σχετιζόμενη με την ηλικία στην αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του alendronate. Για το λόγο αυτό 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) μεγαλύτερη από 35ml/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 στηρίξουν τη χρήση του στα παιδιά'.

Το DELFOZA δεν έχει μελετηθεί για την θεραπεία της οστεοπόρωσης που προκαλείται από γλυκοκορτικοειδή.

4.3. Αντενδείξεις

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

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και 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 πυλωροπλαστική.(βλέπε 4.3 Αντενδείξεις)

Ανεπιθυμητες αντιδράσεις 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 παρενέργειες από τον οισοφάγο εμφανίζεται αυξημένος σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν το alendronate σύμφωνα με τον ενδεδειγμένο τρόπο και /ή συνεχίζουν να λαμβάνουν alendronate αφού έχουν εμφανίσει συμπτώματα ενδεικτικά οισοφαγικού ερεθισμού. Για το λόγο αυτό είναι πολύ σημαντικό οι ασθενείς να λαμβάνουν πλήρεις και σαφείς οδηγίες για τον τρόπο χορήγησης του φαρμάκου(βλέπε δοσολογία και 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 την διάρκεια εκτεταμένων κλινικών μελετών, μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου έγιναν σπάνιες αναφορές για γαστρικά και δωδεκαδακτυλικά έλκη, μερκά σοβαρά και με επιπλοκές.

Έχει αναφερθεί οστεονέκρωση της γνάθου που συσχετίζεται 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 ελάμβαναν επίσης χημειοθεραπεία και κορτικοστεροειδή. Οστεονέκρωση της γνάθου έχει επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με οστεοπόρωση που λαμβάνουν από το στόμα χορηγούμενα διφωσφονικά.

Πριν από την θεραπεία με διφωσφονικά σε ασθενείς με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου (πχ καρκίνο, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, θεραπεία με κορτικοστεροειδή, μη ικανοποιητική στοματική υγιεινή), θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο οδοντιατρικής εξέτασης και της κατάλληλης προληπτικής οδοντιατρικής παρέμβασης.

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 ελάμβαναν 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 ότι 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 κυμαίνονταν από μία ημέρα ως μερικούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν ανακουφισθεί από τα συμπτώματα μετά την διακοπή της θεραπείας. Μία υποομάδα παρουσίασε εκ νέου συμπτώματα, όταν της επαναχορηγήθηκε θεραπεία με το ίδιο φάρμακο ή θεραπεία με άλλα διφωσφονικά.

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 οφέλους/ κινδύνου του ασθενούς.

Στους ασθενείς θα πρέπει να τονίζεται ότι, σε περίπτωση που παραλείψουν να λάβουν μια δόση ενός δισκίου DELFOZA των 70mg, θα πρέπει να λάβουν ένα δισκίο το πρωί , όταν το θυμηθούν. Δεν θα πρέπει να λάβουν δύο δισκία την ίδια μέρα, αλλά, θα πρέπει να επιστρέψουν στο να πάρουν ένα δισκίο την εβδομάδα, όπως αρχικά είχαν προγραμματίσει την ημέρα της επιλογής τους.

Η αλενδρονάτη 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 θα πρέπει να θεραπευτεί πριν την έναρξη θεραπείας με alendronate (βλέπε 4.3 αντενδείξεις). Άλλες διαταραχές που επηρεάζουν το μεταβολισμό των μετάλλων (όπως έλλειψη βιταμίνης D και ο υποπαραθυρεοειδισμός), θα πρέπει επίσης να θεραπεύονται πλήρως. Σε ασθενείς με αυτές τις διαταραχές, θα πρέπει να ελέγχεται το ασβέστιο του ορού και τα συμπτώματα υπασβεστιαμίας κατά την διάρκεια της θεραπείας με DELFOZA

Εξαιτίας της θετικής επίδρασης του alendronate στην αύξηση της οστικής εφάλατωσης, μπορεί να εμφανιστούν 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 (πχ υποπαραθυρεοειδισμό, έλλειψη βιταμίνης D και συσαπορρόφηση του ασβεστίου). Εξασφάλιση πρόσληψης επαρκούς ποσότητας ασβεστίου και βιταμίνης D, είναι γι'αυτό το λόγο πολύ σημαντική, ιδιαίτερα για τους ασθενείς που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων

Λαμβανόμενα κατά τον ίδιο χρόνο, τροφές, ροφήματα (συμπεριλαμβανομένου του μεταλλικού νερού, συμπληρώματα ασβεστίου, αντιόξινα και άλλα από του στόματος λαμβανόμενα φαρμακευτικά σκευάσματα) πιθανόν να επηρεάζουν την απορρόφηση του alendronate. Για το λόγο αυτό μετά την 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 (ενδοκοιλικά, διαδερμικά ή από του στόματος) ενώ ελάμβαναν ταυτόχρονα alendronate. Δεν διαπιστώθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που να αποδόθηκαν στην ταυτόχρονη χορήγηση των δυο φαρμάκων. Παρά το γεγονός ότι δεν έχουν γίνει ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης, στις κλινικές μελέτες το alendronate χορηγήθηκε σε μεγάλη κλίμακα ταυτόχρονα 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 την χρήση του alendronate σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν άμεσα επιζήμιες συνέπειες στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου και του νεογνού, ή την μετεμβρυϊκή ανάπτυξη. Το alendronate που χορηγήθηκε κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης σε αρουραίους προκάλεσε δυστοκία σχετιζόμενη με την υπασβεστιαμία (βλ. 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 την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών..

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινική μελέτη ενός έτους σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση το συνολικό προφίλ ασφάλειας του DELFOZA μία φορά την εβδομάδα δισκίο 70mg (n=519) και του alendronate 10mg/ημερησίως (n=370) ήταν παρόμοια.

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

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από τους ερευνητές ως ενδεχόμενες, πιθανόν ή οριστικά σχετιζόμενες με το φάρμακο, παρουσιάζονται παρακάτω εάν αυτές εμφανίστηκαν σε

ποσοστό $\geq 1\%$ σε κάθε ομάδα θεραπείας στην κλινική μελέτη ενός έτους, ή σε ποσοστό $\geq 1\%$ των ασθενών που ελάμβαναν DELFOZA 10 mg / ημερησίως και σε μεγαλύτερη συχνότητα από τους ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν placebo στις κλινικές μελέτες των τριών ετών :

	Μελέτη Ενός Έτους		Μελέτη Τριών Ετών	
	DELFOZA 70mg (n=519) %	alendronate 10mg/ημέρα (n=370) %	alendronate 10mg/ημέρα (n=196) %	Placebo (n=397) %
<i>Γαστρεντερικές</i>				
Κοιλιακός πόνος	3.7	3.0	6.6	4.8
δυσπεψία	2.7	2.2	3.6	3.5
Παλινδρόμηση οξέος	1.9	2.4	2.0	4.3
Ναυτία	1.9	2.4	3.6	4.0
Διάταση κοιλίας	1.0	1.4	1.0	0.8
δυσκοιλιότητα	0.8	1.6	3.1	1.8
Διάρροια	0.6	0.5	3.1	1.8
δυσφαγία	0.4	0.5	1.0	0.0
μετεωρισμός	0.4	1.6	2.6	0.5
Γαστρίτιδα	0.2	1.1	0.5	1.3
Γαστρικό έλκος	0.0	1.1	0.0	0.0
Οισοφαγικό έλκος	0.0	0.0	1.5	0.0
<i>Μυοσκελετικές</i>				
Μυοσκελετικός πόνος (οστό, μυς ή άρθρωση)	2.9	3.2	4.1	2.5
Μυϊκή σύσπαση (κράμπα)	0.2	1.1	0.0	1.0
<i>Νευρολογικές</i>				
κεφαλαλγία	0.4	0.3	2.6	1.5

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

[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 υπασβαισταιμία, 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:

Οχι συχνές: εξάνθημα, κνησμός, ερύθημα

Σπάνιες: εξάνθημα με φωτοευαισθησία

Πολύ σπάνιες και μεμονωμένες περιπτώσεις:

μεμονωμένες περιπτώσεις σοβαρών δερματικών αντιδράσεων συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και της 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. 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)

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

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες (αγνώστου συχνότητας) :

Διαταραχές του νευρικού συστήματος : ζάλη

Διαταραχές των ώτων και του λαβυρίνθου : ίλιγγος

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού : οίδημα των αρθρώσεων, κατάγματα καταπόνησης του εγγύς τμήματος της διάφυσης του μηριαίου (βλ. παράγραφο 4.4)

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, η συχνότητα μείωσης των επιπέδων του ασβεστίου στον ορό αίματος σε <8.0 mg/dl (2.0 mmol/l) και του φωσφόρου σε ≤ 2.0mg/dl (0.65 mmol/l) στον ορό αίματος ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες θεραπείας.

4.9. Υπερδοσολογία:

Υπασβεσταιμία, υποφωσφαταιμία και ανεπιθύμητες ενέργειες από το ανώτερο πεπτικό όπως γαστρική συσφορία, οπισθοστερνικός καύσος, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα, ή έλκος μπορεί να προκληθούν από υπερβολική από του στόματος λήψη. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με την θεραπεία της υπερδοσολογίας με alendronate. Λόγω του κινδύνου οισοφαγικού ερεθισμού, θα πρέπει να αποφεύγεται πρόκληση εμέτου 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 : M05B A04

Η δραστική του DELFOZA, 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 προσέλευση ή προσκόλληση των οστεοκλαστών δεν επηρεάζεται. Δεν έχει επηρεαστεί η ποιότητα του οστού που σχηματίστηκε κατά την θεραπεία με το alendronate.

Θεραπεία της μεταμηνόπαυσιακής 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 κατάγμα ευπάθειας, ανεξάρτητα από την οστική πυκνότητα.

Η θεραπευτική αντιστοιχία του DELFOZA μία φορά την εβδομάδα 70mg (n=519) και του alendronate 10 mg ημερησίως (n= 370) αξιολογήθηκε σε μια ετήσια πολυκεντρική μελέτη σε μετεμηνόπαυσιακές 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 70 mg και 5.4 % (95% CI: 5.0, 5.8%) στην ομάδα του ημερησίου δισκίου 10 mg. 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 70mg εβδομαδιαίως και των 10mg ημερησίως, αντίστοιχα. Οι δυο θεραπευτικές ομάδες εμφανίστηκαν 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 δυο ταυτόσημου σχεδιασμού αρχικές μελέτες αποτελεσματικότητας (n=994) καθώς και στην μελέτη Fracture Intervention Trial (FIT : N=6, 459).

Στις αρχικές μελέτες αποτελεσματικότητας, οι αυξήσεις της μέσης οστικής πυκνότητας (BMD) με το alendronate 10mg/ ημερησίως σε σχέση με το placebo στα τρία χρόνια ήταν 8.8%, 5.9% και 7.8% στην σπονδυλική στήλη, στον αυχένα του μηριαίου και στον τροχαντήρα αντίστοιχα. 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 συνολικά στο σώμα διατηρήθηκε.

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

- FIT 1 : Σε μία τριετής μελέτη με 2.027 ασθενείς οι οποίοι είχαν τουλάχιστον ένα αρχικό οσφυϊκό (συμπιεστικό) κατάγμα. Σ' αυτή τη μελέτη το alendronate ημερησίως μείωσε την επίπτωση εμφάνισης του ≥ 1 νέου σπονδυλικού κατάγματος κατά 47% (alendronate 7.9% έναντι του placebo 15%). Επιπρόσθετα, μια στατιστικά σημαντική μείωση εμφανίστηκε στην επίπτωση εμφάνισης των καταγμάτων ισχίου (1.1% έναντι 2.2%, μείωση κατά 51%).
- FIT 2 : Μια τετρετής μελέτη με 4.432 ασθενείς με χαμηλή οστική μάζα, αλλά χωρίς ένα αρχικό σπονδυλικό κατάγμα. Σε 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 στην συχνότητα των καταγμάτων ισχίου (alendronate 1.0% έναντι placebo 2.2% μείωση κατά 56%) και στην συχνότητα του ≥ 1 σπονδυλικού κατάγματος (2.9% έναντι 5.8% μείωση κατά 50%)

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:

Απορρόφηση

Σε σύγκριση με μια ενδοφλέβια δόση αναφοράς ή από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα του alendronate σε γυναίκες ήταν 0.64% για δόσεις κυμαινόμενες από 5 έως 70mg όταν χορηγήθηκαν σε νηστικά από το προηγούμενο βράδυ άτομα και δυο ώρες πριν το τυποποιημένο πρωινό γεύμα τους. Η βιοδιαθεσιμότητα μειώθηκε εξίσου κατά περίπου 0.46% και 0.39% όταν το alendronate χορηγήθηκε μια ή μισή ώρα πριν το πρωινό. Στις μελέτες

οστεοπόρωσης το alendronate αποτελεσματικό, όταν χορηγούνται τουλάχιστον 30 λεπτά πριν το πρώτο φαγητό ή ρόφημα της ημέρας.

Η βιοδιαθεσιμότητάτην ασήμαντη όταν το alendronate χορηγήθηκε ταυτόχροναή πριν περάσουν δυο ώρες μετά το πρωϊνό 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 βιοδιαθεσιμότητας του alendronate (εύρος μέσης αύξησης από20% έως 44%).

Κατανομή

Προκλινικές μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι το alendronate παροδικά κατανέμεται στους μαλακούς ιστούς μετά από χορήγηση 1mg/kg ενδοφλέβια, αλλά ταχύτητακατόπιν, ανακατανέμεται στα οστά ή απεκκρίνεται από τα ούρα. Ο μέσος σταθερός όγκος κατανομής, εκτός των οστών είναι τουλάχιστον 28 λίτρα 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 [¹⁴C] alendronate, περίπου το 50% του ραδιοσημασμένου alendronate απεκκρίθηκε από τα ούρα μέσα σε 72 ώρες ενώ ελάχιστο έως καθόλου ανιχνεύθηκε στα κόπρανα. Μετά από 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 στοιχεία για την ασφάλεια:

Μη κλινικά δεδομένα αποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος για τον άνθρωπο, σύμφωνα με συμβατικές 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 προκάλεσε δυστοκία στις μητέρες των ζώων κατά τη διάρκεια του τοκετού, η οποία σχετιζόταν με την υπασβεστιαϊμία. Σε μελέτες σε αρουραίους που έλαβαν μεγάλες δόσεις εδείχθη αυξημένη επίπτωση ατελούς εμβρυικής οστεοποίησης. Η σημασία για τον άνθρωπο είναι άγνωστη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

6.1. Κατάλογος με τα έκδοχα : Sorbitol, Maize Starch, Sodium Starch Glycolate, Stearic acid, Magnesium stearate.

6.2. Ασυμβατότητες: Καμμία ιδιαίτερη προφύλαξη κατά την φύλαξη

6.3. Χρόνος ζωής: 36 μήνες.

- 6.4. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη διατήρηση του προϊόντος:** Φυλάσσεται σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη των 25°C.
- 6.5. **Φύση και συστατικά του περιέκτη :** Alu-Alu blister σε συσκευασίες των 4 δισκίων.
- 6.6. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης:** Καμμία ειδική υποχρέωση
- 6.7. **ΕΠΩΝΥΜΙΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΥΠΕΥΘΥΝΟΥ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ :**
Delegant Holdings Ltd
Αγίας Ελένης, 1061 Λευκωσία, Κύπρος, τηλ. + 357 22 444533
7. **ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ : 74469/18-11-2008**
8. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ : 2008**
9. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΟΣΦΑΤΗΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 8/2009**