

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FOSAMAX 70 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține 70 mg acid alendronic (sub formă de sodiu trihidrat).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 113,40 mg (sub formă de lactoză anhidră).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate ovale, de culoare albă, marcate cu conturul imaginii unui os pe una din fețe și marcate cu „31” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

FOSAMAX este indicat pentru tratamentul osteoporozei în post-menopauză la femei adulte. Acesta reduce riscul fracturilor vertebrale și de șold.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de un comprimat 70 mg, o dată pe săptămână.

Pacientele trebuie instruite ca în cazul omiterii unei doze de FOSAMAX să ia un comprimat în dimineața următoare zilei în care și-au amintit. Nu trebuie să utilizeze două comprimate în aceeași zi, dar trebuie să revină la administrarea o dată pe săptămână, așa cum a fost inițial programată, în ziua pe care au ales-o.

Nu a fost stabilită durata optimă a tratamentului cu bifosfonați pentru osteoporoză. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reevaluată periodic, în funcție de beneficiile și riscurile potențiale ale administrării FOSAMAX, pentru fiecare caz în parte, în special după 5 sau mai mulți ani de utilizare.

Paciente vârstnice

În studiile clinice nu au fost observate diferențe determinate de vârstă ale profilelor de eficacitate și siguranță ale alendronatului. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei la pacientele vârstnice.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu clearance-ul creatininei mai mare de 35 ml/min. Alendronatul nu este recomandat pacienților cu insuficiență renală în care clearance-ul creatininei este mai mic de 35 ml/min, din cauza lipsei de experiență.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea FOSAMAX la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Datele disponibile în prezent pentru acidul alendronic la copii și adolescenți sunt descrise la pct. 5.1.

Mod de administrare

Administrare orală.

Pentru a permite absorbția adecvată a alendronatului:

FOSAMAX trebuie administrat doar cu apă simplă, cu cel puțin 30 minute înaintea primei ingestii de alimente, băuturi sau a primei administrări a altor medicamente. Este posibil ca alte băuturi (inclusiv apa minerală), alimente sau anumite medicamente să reducă absorbția alendronatului (vezi pct. 4.5).

Pentru a facilita ajungerea în stomac și reducerea potențialului iritativ local și esofagian sau a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4):

- FOSAMAX trebuie înghițit doar după trezirea de dimineață, cu un pahar plin cu apă (nu mai puțin de 200 ml).
- Pacienții trebuie să înghită doar comprimatul întreg de FOSAMAX. Pacienții nu trebuie să sfărâme sau să mestece comprimatul sau să-l lase să se dizolve în gură, din cauza posibilității de apariție a ulcerărilor orofaringiene.
- Pacienții nu trebuie să stea în clinostatism cel puțin 30 minute după ce au luat FOSAMAX și până după prima masă a zilei.
- FOSAMAX nu trebuie administrat înainte de culcare sau dimineața înainte de ridicarea din pat.

Pacienții trebuie să primească suplimente de calciu și vitamina D dacă aportul din alimentație este inadecvat (vezi pct. 4.4).

FOSAMAX 70 mg, administrat o dată pe săptămână, nu a fost investigat în tratamentul osteoporozei induse de glucocorticoizi.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Anomalii ale esofagului sau alți factori care întârzie golirea esofagiană, cum sunt strictura sau akalazia.
- Imposibilitatea de a sta în ortostatism sau de a sta în șezut timp de cel puțin 30 minute.
- Hipocalcemia.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții adverse la nivelul tractului gastro-intestinal superior

Alendronatul poate determina iritație locală a mucoasei tractului gastro-intestinal superior. Deoarece există posibilitatea de agravare a bolii existente, administrarea alendronatului trebuie făcută cu precauție la pacienții cu probleme active la nivel gastro-intestinal superior, cum ar fi disfagie, boală

esofagiană, gastrită, duodenită, ulcere sau la cele cu antecedente recente (în cursul anului anterior) ale unei boli gastro-intestinale severe cum ar fi ulcerul peptic, sângerarea gastro-intestinală activă sau intervenția chirurgicală la nivelul tractului gastro-intestinal superior, alta decât piloroplastia (vezi pct. 4.3). La paciențele la care s-a stabilit diagnosticul esofag Barrett, medicii curanți trebuie să ia în considerare beneficiile și riscurile potențiale ale administrării alendronatului, pentru fiecare caz în parte.

Reacțiile esofagiene (uneori severe și care necesită spitalizare), cum ar fi esofagita, ulcerele esofagiene sau eroziunile esofagiene, urmate rareori de strictura esofagiană, au fost raportate la paciențele care au primit alendronat. De aceea, medicii trebuie să fie atenți la apariția oricăror semne sau simptome care indică o posibilă reacție esofagiană, iar paciențele trebuie instruite să întrerupă administrarea de alendronat și să se adreseze medicului în cazul în care prezintă simptome de iritație esofagiană cum ar fi disfagia, durerea la deglutiție sau durerea retrosternală, apariția de novo sau agravarea pirozisului (vezi pct. 4.8).

Riscul reacțiilor adverse esofagiene severe pare a fi mai mare la paciențele care nu iau corect alendronatul și/sau care continuă să ia alendronat după apariția simptomelor sugestive pentru iritația esofagiană. Este foarte important să fie furnizate informațiile complete pentru administrare și ca acestea să fie înțelese de către pacientă (vezi pct. 4.2). Paciențele trebuie să fie informate că nerespectarea acestor instrucțiuni le poate crește riscul de apariție a problemelor esofagiene.

În timp ce nu a fost observat un risc crescut în studiile clinice extinse cu alendronat, au existat raportări rare (după lansarea pe piață) de ulcere gastrice și duodenale, unele severe și cu complicații (vezi pct. 4.8).

Osteonecroză maxilară

Osteonecroza maxilară, în general asociată cu extracție dentară și/sau infecție locală (inclusiv osteomielită), a fost raportată la paciențele cu cancer cărora li s-au administrat regimuri de tratament incluzând bifosfonați administrați inițial intravenos. Multora dintre aceste paciențe li s-a administrat, de asemenea, chimioterapie și corticosteroizi. Osteonecroza maxilarului a fost, de asemenea, raportată la paciențele cu osteoporoză cărora li s-au administrat bifosfonați pe cale orală.

Următorii factori de risc trebuie luați în considerare la evaluarea riscului individual de apariție a osteonecrozei maxilarului:

- potența bifosfonatului (cea mai mare pentru acidul zolendronic), calea de administrare (vezi mai sus) și dozele cumulative
- cancerul, chimioterapia, radioterapia, corticosteroizii, inhibitorii angiogenezei, fumatul
- antecedentele de boli dentare, igiena orală deficitară, boala periodontală, procedurile dentare invazive și protezele dentare incorect ajustate.

O examinare adecvată preventivă a dentiției de către stomatolog trebuie luată în considerare anterior tratamentului cu bifosfonați pe cale orală la paciențele cu o stare precară a dentiției.

În timpul tratamentului, aceste paciențe trebuie să evite, dacă este posibil, procedurile dentare invazive. În cazul pacientelor care dezvoltă osteonecroza maxilarului în timpul tratamentului cu bifosfonați, chirurgia dentară poate exacerba această condiție. Pentru paciențele care solicită proceduri dentare, nu sunt date disponibile care să sugereze dacă întreruperea tratamentului cu bifosfonați reduce riscul osteonecrozei maxilarului. Raționamentul clinic al medicului curant trebuie să ghideze planul de acțiune pentru fiecare pacientă, bazat pe evaluarea individuală risc/beneficiu.

În timpul tratamentului cu bifosfonați, toate paciențele trebuie încurajate să mențină o bună igienă orală, să efectueze controale dentare de rutină și să raporteze orice simptome orale, cum sunt mobilitatea dentară, durerea sau edemul.

Osteonecroză a canalului auditiv extern

În cursul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate cazuri de osteonecroză a canalului auditiv extern, în special în asociere cu terapia de lungă durată. Factorii de risc posibili pentru osteonecroza

canalului auditiv extern includ utilizarea corticosteroizilor și chimioterapia și/sau factorii de risc locali, cum sunt infecțiile sau traumatismele. Trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a osteonecrozei canalului auditiv extern la pacientele cărora li se administrează bifosfonați, care prezintă simptome auriculare, cum sunt durerea sau secreția, sau infecții cronice ale urechii.

Durere musculo-scheletică

Durerea osoasă, articulară și/sau musculară a fost raportată la pacientele care utilizează bifosfonați. Conform experienței de după punerea pe piață, aceste simptome au fost rareori severe și/sau handicapante (vezi pct. 4.8). Timpul până la debutul simptomelor a variat de la o zi până la câteva luni după începerea tratamentului. La majoritatea pacientelor simptomele s-au ameliorat după oprirea tratamentului. Un subgrup a prezentat recurența simptomelor atunci când li s-a administrat același medicament sau alt bifosfonat.

Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanterice și de diafiză femurală, în special la pacientele care urmează un tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Aceste fracturi transversale sau oblice scurte pot apărea oriunde de-a lungul femurului, imediat de sub trohanterul mic până imediat deasupra platoului supracondilar. Aceste fracturi apar în urma unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unele paciente prezintă durere la nivelul coapsei sau la nivel inghinal, asociată adesea cu aspecte imagistice de fracturi de stres, prezente cu săptămâni până la luni de zile înainte de apariția unei fracturi femurale complete. Fracturile sunt adesea bilaterale; de aceea, la pacientele tratate cu bifosfonați la care s-a confirmat apariția unei fracturi de diafiză femurală, trebuie examinat femurul contralateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi. La pacientele la care se suspicionează o fractură femurală atipică până la finalizarea evaluării trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bifosfonați pe baza aprecierii raportului risc-beneficiu individual.

În timpul tratamentului cu bifosfonați, pacientele trebuie sfătuite să raporteze orice durere la nivelul coapsei, șoldului sau la nivel inghinal, iar orice pacientă care prezintă astfel de simptome trebuie evaluată pentru o fractură femurală incompletă.

Insuficiență renală

Alendronatul nu este recomandat pacientelor cu insuficiență renală la care clearance-ul creatininei este mai mic de 35 ml/min (vezi pct. 4.2).

Metabolismul osos și mineral

Trebuie avute în vedere și alte etiologii ale osteoporozei, în afara deficitului estrogenic și îmbătrânirii.

Hipocalcemia trebuie corectată înaintea începerii tratamentului cu alendronat (vezi pct. 4.3). Alte tulburări care afectează metabolismul mineral (cum ar fi deficitul vitaminei D și hipoparatiroidismul) trebuie să fie, de asemenea, tratate eficient înaintea începerii tratamentului cu acest medicament. La pacientele cu aceste afecțiuni, trebuie monitorizate concentrația plasmatică a calciului și simptomele hipocalcemiei în timpul tratamentului cu FOSAMAX.

Datorită efectelor pozitive ale alendronatului de creștere a mineralizării osoase, pot să apară scăderi ale concentrațiilor plasmatiche ale calciului și fosfatului, în special la pacientele care utilizează glucocorticoizi, la care absorbția calciului poate să fie scăzută. De obicei, acestea sunt de mică amploare și asimptomatice. Totuși, au existat raportări rare ale hipocalcemiei simptomatice, care, ocazional, a fost severă și a apărut adeseori la pacientele cu afecțiuni predispozante (de exemplu hipoparatiroidism, deficit al vitaminei D și malabsorbție a calciului).

De aceea, la pacientele care primesc glucocorticoizi, este deosebit de important aportul adecvat de calciu și vitamina D.

Excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacientele cu afecțiuni ereditare rare precum intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Dacă este luat în același timp, este posibil ca alimentele și băuturile (inclusiv apa minerală), suplimentele de calciu, antiacidele și unele medicamente cu administrare orală să interfereze cu absorbția alendronatului. De aceea, înainte de a lua alte medicamente cu administrare orală, pacientele trebuie să aștepte cel puțin 30 minute după ce au luat alendronatul (vezi pct. 4.2 și pct. 5.2).

Nu sunt de așteptat alte interacțiuni medicamentoase semnificative clinic. Un număr de paciente au primit estrogen în cadrul studiilor clinice (intravaginal, transdermic sau oral) în timp ce luau alendronat. Nu au fost identificate reacții adverse care pot fi atribuite utilizării concomitente a acestora.

Deoarece utilizarea medicamentelor AINS se asociază cu iritație gastro-intestinală, se recomandă precauție în timpul administrării concomitente cu alendronat.

Deși nu au fost efectuate studii specifice de interacțiune, în studiile clinice alendronatul a fost utilizat concomitent cu o gamă largă de medicamente prescrise în mod obișnuit, fără a fi observate indicii ale unor interacțiuni cu relevanță clinică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea alendronatului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. Alendronatul administrat la șobolan în perioada de gestație a determinat distocie asociată hipocalcemiei (vezi pct. 5.3). FOSAMAX nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă alendronatul/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. FOSAMAX nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Bifosfonații sunt încorporați în matricea osoasă, de la nivelul căreia sunt eliberați treptat de-a lungul anilor. Cantitatea de bifosfonați încorporați în osul adult și, prin urmare, cantitatea disponibilă pentru eliberare înapoi în circulația sistemică, este direct legată de doza și durata administrării de bifosfonați (vezi pct. 5.2). Nu există informații cu privire la riscul fetal la om. Cu toate acestea, există un risc teoretic de afectare fetală, predominant la nivelul scheletului, în cazul în care o femeie rămâne gravidă după încheierea unui ciclu de tratament cu bifosfonați. Nu a fost studiat impactul asupra riscului al variabilelor cum sunt intervalul de timp de la oprirea tratamentului cu bifosfonați până la concepție, tipul de bifosfonat administrat și calea de administrare (administrarea intravenoasă comparativ cu administrarea orală).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

FOSAMAX nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacientele pot prezenta anumite reacții adverse (de exemplu vedere încețoșată, amețeli și durere severă la nivelul oaselor, mușchilor sau articulațiilor (vezi pct. 4.8)), care pot avea influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Într-un studiu clinic de un an la femei în post-menopauză cu osteoporoză, toate profilurile de siguranță ale FOSAMAX 70 mg, administrat o dată pe săptămână, (n=519) și alendronat 10 mg/zi (n=370) au fost similare.

În două studii clinice de trei ani cu design în principiu identic, la femei în post-menopauză (alendronat 10 mg: n=196, placebo: n=397) toate profilurile de siguranță ale alendronatului 10 mg și placebo au fost similare.

Reacții adverse legate de medicament raportate de către investigatori ca fiind posibile, probabile sau precise sunt prezentate mai jos dacă ele au apărut la $\geq 1\%$ în fiecare grup de tratament din studiul de un an sau la $\geq 1\%$ din pacientele tratate cu alendronat 10 mg/zi și la o incidență mai mare decât a pacientelor ce au primit placebo în studiul de trei ani:

	Studiul de un an		Studiul de trei ani	
	FOSAMAX 70 mg „O dată pe săptămână” (n = 519) %	Alendronat 10 mg/zi (n = 370) %	Alendronat 10 mg/zi (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>				
Durere abdominală	3,7	3,0	6,6	4,8
Dispepsie	2,7	2,2	3,6	3,5
Regurgitație acidă	1,9	2,4	2,0	4,3
Greață	1,9	2,4	3,6	4,0
Distensie abdominală	1,0	1,4	1,0	0,8
Constipație	0,8	1,6	3,1	1,8
Diaree	0,6	0,5	3,1	1,8
Disfagie	0,4	0,5	1,0	0,0
Meteorism abdominal	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastrită	0,2	1,1	0,5	1,3
Ulcer gastric	0,0	1,1	0,0	0,0
Ulcer esofagian	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Tulburări musculo-scheletice</i>				
Durere musculo-scheletică (osoasă, musculară sau articulară)	2,9	3,2	4,1	2,5
Crampe musculare	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Tulburări neurologice</i>				
Cefalee	0,4	0,3	2,6	1,5

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost de asemenea raportate de-a lungul studiilor clinice și/sau în perioada de după punerea pe piață:

Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$ incluzând cazuri izolate)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacțiile adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	reacții de hipersensibilitate, incluzând urticarie și angioedem
Tulburări metabolice și de nutriție	Rare	hipocalcemie simptomatică, adeseori asociată cu afecțiuni predispozante [§]
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	cefalee, amețeli [†]
	Mai puțin frecvente	disgeuzie [†]
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	inflamație oculară (uveită, sclerită sau episclerită)
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	vertij [†]
	Foarte rare	osteonecroză a canalului auditiv extern (reacție adversă specifică clasei bifosfonaților)
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	durere abdominală, dispepsie, constipație, diaree, meteorism abdominal, ulcer esofagian*, disfagie*, distensie abdominală, regurgitație acidă
	Mai puțin frecvente	greață, vărsături, gastrită, esofagită*, eroziuni esofagiene*, melenă [†]
	Rare	strictură esofagiană*, ulcerăție orofaringiană*, leziuni gastro-intestinale superioare (perforație, ulcere, sângerare) [§]
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	alopecie [†] , prurit [†]
	Mai puțin frecvente	erupție cutanată tranzitorie, eritem
	Rare	erupție cutanată tranzitorie cu fotosensibilitate, reacții adverse cutanate severe care includ sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică [‡]
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	durere musculo-scheletică (ososă, musculară sau articulară) care este uneori severă ^{†§}
	Frecvente	edem la nivel articular [†]
	Rare	osteonecroză maxilară ^{‡§} ; fracturi subtrohanterice și fracturi de diafiză femurală atipice (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	astenie [†] , edem periferic [†]
	Mai puțin frecvente	simptome tranzitorii asemănătoare celor din răspunsul din faza acută (mialgie, stare de rău și, rareori, febră), în mod caracteristic asociate începutului tratamentului [†]

[§]Vezi pct. 4.4.

[†]În timpul studiilor clinice frecvența a fost similară la grupul la care s-a administrat medicamentul și la grupul care a utilizat placebo.

*Vezi pct. 4.2 și 4.4.

[‡]Această reacție adversă a fost identificată în timpul supravegherii după punerea pe piață. Frecvența de reacții adverse rare a fost estimată pe baza studiilor clinice relevante.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

În cazul supradozajului oral pot să apară hipocalcemie, hipofosfatemie și reacții adverse gastro-intestinale superioare cum ar fi: jenă gastrică, pirozis, esofagită, gastrită sau ulcer.

Conduită terapeutică

Nu sunt disponibile informații specifice despre tratamentul supradozajului cu alendronat. Pentru a lega alendronatul trebuie administrate lapte sau antiacide. Din cauza riscului de iritație esofagiană, nu trebuie provocate vărsăturile, iar pacienta trebuie să rămână în ortostatism.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: bifosfonați, medicamente pentru tratamentul afecțiunilor oaselor, codul ATC: M05BA04

Mecanism de acțiune

Substanța activă a FOSAMAX, alendronatul sodic trihidrat, este un bifosfonat care inhibă resorbția osoasă osteoclastică, fără a avea efect direct asupra formării osoase. Studiile preclinice au arătat o localizare preferențială a alendronatului la nivelul locurilor de resorbție activă. Activitatea osteoclastelor este inhibată, dar recrutarea sau atașarea osteoclastelor nu sunt afectate. Osul format în perioada tratamentului cu alendronat este de calitate normală.

Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul osteoporozei post-menopauză

Osteoporoza este definită prin densitatea minerală osoasă (DMO) a coloanei vertebrale sau a șoldului cu 2,5 deviații standard (DS) sub valoarea medie întâlnită la populația tânără normală, sau prin antecedente de fractură pe os fragil, indiferent de valoarea DMO.

Echivalența terapeutică a administrării FOSAMAX în doză de 70 mg o dată pe săptămână (n=519) și a alendronatului în doză de 10 mg pe zi (n=370) a fost demonstrată într-un studiu multicentric desfășurat pe durata unui an la femei în post-menopauză cu osteoporoză. Creșterile medii față de valorile de la început ale DMO a coloanei vertebrale lombare la un an au fost 5,1% (ÎI 95%: 4,8, 5,4%) la grupul care a primit 70 mg o dată pe săptămână și 5,4% (ÎI 95%: 5,0, 5,8%) la grupul care a primit 10 mg pe zi. Creșterile medii ale DMO au fost de 2,3% și 2,9% la nivelul colului femural și 2,9% și 3,1% la nivelul întregului șold la grupurile care au primit 70 mg o dată pe săptămână și, respectiv, 10 mg pe zi. Cele două grupuri de tratament au fost, de asemenea, similare în ceea ce privește creșterile DMO ale altor zone scheletice.

Efectele alendronatului asupra masei osoase și incidenței fracturilor la femei în post-menopauză au fost examinate în două studii de eficacitate inițială cu protocol identic (n=994) precum și în studiul Fracture Intervention Trial (FIT: n=6459).

În studiile de eficacitate inițială, creșterile medii ale densității minerale osoase (DMO) în urma administrării dozei de 10 mg alendronat /zi comparativ cu placebo, după trei ani de tratament au fost de 8,8%, 5,9% și 7,8% la nivelul coloanei vertebrale, colului femural și respectiv trohanterului. DMO a corpului ca întreg a crescut, de asemenea, semnificativ.

A fost raportată o scădere cu 48% (alendronat 3,2% față de placebo 6,2%) a proporției pacienților tratați cu alendronat care au suferit una sau mai multe fracturi vertebrale față de cele tratate cu placebo. În extinderea de doi ani a acestor studii, DMO a coloanei vertebrale și a trohanterului au continuat să crească, iar DMO a colului femural și a corpului ca întreg au fost menținute.

FIT a constatat în două studii cu control placebo în care a fost utilizat zilnic alendronat (5 mg pe zi timp de doi ani și 10 mg pe zi timp de fie unul sau doi ani suplimentari):

- FIT 1: Un studiu de trei ani care a inclus 2027 paciente care au avut la început cel puțin o fractură vertebrală (compresie). În acest studiu administrarea zilnică a alendronatului a redus incidența a ≥ 1 fractură vertebrală nouă cu 47% (alendronat 7,9% față de placebo 15,0%). În plus, a fost observată o reducere semnificativă a incidenței fracturilor de șold (1,1% față de 2,2%, o reducere cu 51%).
- FIT 2: Un studiu de patru ani care a inclus 4432 paciente cu masă osoasă diminuată dar fără fractură vertebrală la început. În acest studiu, în analiza subgrupului de femei cu osteoporoză (37% din populația generală care corespunde definiției de mai sus a osteoporozei) a fost observată o diferență semnificativă a incidenței fracturilor de șold (alendronat 1,0% față de placebo 2,2%, o reducere cu 56%) și a ≥ 1 fractură vertebrală (2,9% față de 5,8%, o reducere cu 50%).

Rezultate ale testelor de laborator

În studiile clinice, scăderile asimptomatice, ușoare și tranzitorii ale concentrațiilor plasmatice ale calciului și fosfatului au fost observate la aproximativ 18 % și, respectiv, 10 % dintre pacientele care au utilizat alendronat 10 mg/zi comparativ cu aproximativ 12 % și, respectiv, 3 % dintre cele cărora li s-a administrat placebo. Totuși, incidența scăderii concentrației plasmatice a calciului la $< 8,0$ mg/dl (2,0 mmol/l) și a concentrației plasmatice a fosfatului la $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) au fost similare la ambele grupuri de tratament.

Copii și adolescenți:

Alendronatul sodic a fost studiat la un număr mic de paciente cu osteogeneză imperfectă, cu vârsta sub 18 ani. Rezultatele sunt insuficiente pentru a susține utilizarea alendronatului sodic la copii și adolescenți cu osteogeneză imperfectă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Comparativ cu doza de referință administrată intravenos, biodisponibilitatea orală medie a alendronatului la femei a fost de 0,64% pentru dozele cuprinse între 5-70 mg atunci când a fost administrat după post alimentar pe durata nopții și cu două ore înainte de micul-dejun standard. Biodisponibilitatea a scăzut în mod similar la o valoare estimată de 0,46% și 0,39% atunci când alendronatul a fost administrat cu o oră sau o jumătate de oră înainte de micul-dejun standard. În studiile de osteoporoză, alendronatul a fost eficace atunci când a fost administrat cu cel puțin 30 minute înaintea primului consum de alimente sau băuturi al zilei.

Biodisponibilitatea a fost neglijabilă dacă alendronatul a fost administrat cu două ore sau cu până la două ore după micul-dejun standard. Administrarea concomitentă a alendronatului cu cafea sau suc de portocale a redus biodisponibilitatea cu aproximativ 60%.

La voluntarii sănătoși, prednisonul administrat oral (20 mg de trei ori pe zi timp de cinci zile) nu a determinat o modificare semnificativă clinic a biodisponibilității orale a alendronatului (o creștere medie cuprinsă între 20%-44%).

Distribuție

Studiile la șobolani arată că alendronatul se distribuie temporar la nivelul țesuturilor moi după administrarea intravenoasă a 1 mg/kg dar este apoi redistribuit rapid la nivel osos sau excretat în urină. La om, volumul aparent de distribuție, exceptând cea osoasă, la starea de echilibru, este de cel puțin 28 litri. Concentrațiile plasmatiche ale alendronatului după administrarea dozelor terapeutice sunt prea mici pentru decelare analitică (< 5 ng/ml). La om, procentul de legare de proteinele plasmatiche este de aproximativ 78%.

Metabolizare

Nu există date conform cărora alendronatul este metabolizat la animal sau la om.

Eliminare

După administrarea intravenoasă a unei singure doze de ¹⁴[C] alendronat, aproximativ 50% din radioactivitate a fost excretată în urină în decurs de 72 ore iar în materiile fecale radioactivitatea a fost decelată în cantitate foarte mică sau absentă. După administrarea intravenoasă a unei singure doze de 10 mg, clearance-ul renal al alendronatului a fost de 71 ml/min, iar clearance-ul sistemic nu a depășit 200 ml/min. Concentrațiile plasmatiche au scăzut cu peste 95% în decurs de șase ore după administrarea intravenoasă. La om, timpul de înjumătățire terminal este estimat la peste zece ani, ceea ce ilustrează eliberarea alendronatului de la nivelul scheletului. La șobolani, alendronatul nu este excretat prin intermediul sistemelor renale de transport ale acizilor sau bazelor și, de aceea, nu se așteaptă să interfere la om cu excreția prin intermediul acestor sisteme a altor medicamente.

Insuficiență renală

Studiile preclinice arată că medicamentul care nu este depozitat la nivel osos, este excretat rapid în urină. Nu au fost descoperite dovezi ale saturării captării osoase după administrarea cronică la animale a dozelor intravenoase cumulative de până la 35 mg/kg. Deși nu sunt disponibile informații clinice, este probabil ca, la fel ca la animale, eliminarea alendronatului pe cale renală să fie redusă la pacienții cu insuficiență renală. De aceea, poate fi așteptată o acumulare oarecum mai mare a alendronatului la nivel osos la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea. Studiile la șobolani au arătat că tratamentul cu alendronat în perioada de gestație a fost asociat cu distocie la femele în timpul nașterii care a fost determinată de către hipocalcemie. În studii, șobolanii cărora li s-au administrat doze mari au prezentat o incidență crescută a osificării fetale incomplete. Nu este cunoscută relevanța la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină (Avicel pH 102)

Lactoză anhidră
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie care conține 1 blister din Al/Al cu 1 comprimat
Cutie care conține 1 blister din Al/Al cu 2 comprimate
Cutie care conține 1 blister din Al/Al cu 4 comprimate
Cutie care conține 7 blistere din Al/Al a câte 4 comprimate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ORGANON BIOSCIENCES S.R.L.
Strada Av. Popișteanu, Nr. 54A, Expo Business Park, Clădirea 2
Birou 306 și Birou 307, Etaj 3, Sectorul 1, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5778/2013/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2021