

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FOSAVANCE 70 mg/2800 UI comprimate
FOSAVANCE 70 mg/5600 UI comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

FOSAVANCE 70 mg/2800 UI comprimate

Fiecare comprimat conține 70 mg acid alendronic (sub formă de sodiu trihidrat) și 70 micrograme (2800 UI) colecalciferol (vitamină D₃).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 62 mg (sub formă de lactoză anhidră) și zahăr 8 mg.

FOSAVANCE 70 mg/5600 UI comprimate

Fiecare comprimat conține 70 mg acid alendronic (sub formă de sodiu trihidrat) și 140 micrograme (5600 UI) colecalciferol (vitamină D₃).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 63 mg (sub formă de lactoză anhidră) și zahăr 16 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

FOSAVANCE 70 mg/2800 UI comprimate

Comprimate cu formă modificată asemănătoare unei capsule, de culoare albă sau aproape albă, marcate pe o parte cu conturul imaginii unui os și cu „710” pe cealaltă.

FOSAVANCE 70 mg/5600 UI comprimate

Comprimate cu formă modificată asemănătoare unui dreptunghi, de culoare albă sau aproape albă, marcate pe o parte cu conturul imaginii unui os și cu „270” pe cealaltă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

FOSAVANCE este indicat pentru tratamentul osteoporozei în post-menopauză la femei cu risc de insuficiență a vitaminei D. Acesta reduce riscul fracturilor vertebrale și de șold.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de un comprimat o dată pe săptămână.

Pacientele trebuie instruite ca în cazul omiterii unei doze de FOSAVANCE 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.

Datorită naturii procesului patologic al osteoporozei, FOSAVANCE este destinat utilizării pe termen îndelungat.

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 FOSAVANCE, pentru fiecare caz în parte, în special după 5 sau mai mulți ani de utilizare.

Pacientele trebuie să primească suplimente de calciu dacă aportul din alimentație este inadecvat (vezi pct. 4.4). Trebuie avută în vedere administrarea adițională a suplimentelor de vitamină D, în funcție de necesarul individual, ținând cont de orice aport de vitamină D din produse care conțin vitamine sau suplimente nutritive.

FOSAVANCE 70 mg/2800 UI comprimate

Nu a fost studiată echivalența dintre aportul săptămânal de 2800 UI vitamină D₃ ca urmare a administrării FOSAVANCE și administrarea zilnică de 400 UI vitamină D.

FOSAVANCE 70 mg/5600 UI comprimate

Nu a fost studiată echivalența dintre aportul săptămânal de 5600 UI vitamină D₃ ca urmare a administrării FOSAVANCE și administrarea zilnică de 800 UI vitamină D.

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

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea FOSAVANCE 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 deoarece nu există date disponibile pentru combinația în doză fixă acid alendronic/colecalciferol. 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:

FOSAVANCE trebuie administrat doar cu apă (nu cu apă minerală) cu cel puțin 30 minute înaintea primului consum de alimente, băuturi sau a primei administrări a altor medicamente (incluzând antiacide, suplimente de calciu și vitamine) din zi. Este posibil ca alte băuturi (incluzând apa minerală), alimente sau anumite medicamente să reducă absorbția alendronatului (vezi pct. 4.5 și pct. 4.8).

Următoarele instrucțiuni trebuie urmate cu exactitate pentru a minimaliza riscul iritației esofagiene și al reacțiilor adverse asociate (vezi pct. 4.4):

- FOSAVANCE trebuie înghițit doar cu un pahar plin cu apă (nu mai puțin de 200 ml), după trezirea de dimineață.
- Pacientele trebuie să înghită doar comprimatele întregi de FOSAVANCE. Pacientele 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.

- Pacientele nu trebuie să stea în clinostatism cel puțin 30 minute după ce au luat FOSAVANCE și până după prima masă a zilei.
- FOSAVANCE nu trebuie administrat înainte de culcare sau dimineața înainte de ridicarea din pat.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active 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.
- Hipocalcemie.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Alendronat

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 disfagia, boala esofagiană, gastrita, duodenita, ulcerele, 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 pacienții la care s-a stabilit diagnosticul de 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 pacienții cărora li s-a administrat alendronat. De aceea, medicii trebuie să fie atenți la apariția oricăror semne sau simptome care indică o posibilă reacție esofagiană, iar pacienții trebuie instruiți să întrerupă administrarea de alendronat și să se adreseze medicului în cazul în care prezintă simptome de iritație esofagiană, precum disfagia, durerea la deglutiție sau durerea retrosternală ori apariția *de novo* sau agravarea pirozității (vezi pct. 4.8).

Riscul reacțiilor adverse esofagiene severe pare a fi mai mare la pacienții 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). Pacienții trebuie să fie avertizați 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 dintre acestea fiind 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 pacienții cu cancer cărora li s-au administrat regimuri de tratament incluzând bifosfonați administrați primar intravenos. Multora dintre aceste pacienți li s-a administrat chimioterapie și corticosteroizi. Osteonecroza maxilarului a fost de asemenea raportată la pacienții 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 paciențelor 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 terapie 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 paciențele 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 paciențele care iau 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 paciențelor 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 paciențele 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 paciențe 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 paciențele 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 paciențele 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, paciențele 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

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

Metabolismul osos și mineral

Trebuie avute în vedere și celelalte cauze ale osteoporozei în afara deficitului estrogenic și îmbătrânirii.

Hipocalcemia trebuie corectată înaintea începerii tratamentului cu FOSAVANCE (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. Conținutul de vitamină D al FOSAVANCE nu este adecvat pentru corectarea deficitului vitaminei D. La pacienții cu aceste afecțiuni, trebuie monitorizate concentrația plasmatică a calciului și simptomele hipocalcemiei în timpul tratamentului cu FOSAVANCE.

Datorită efectelor pozitive ale alendronatului de creștere a mineralizării osoase, pot să apară scăderi ale concentrațiilor plasmatiche ale calciului și fosfatului, în special la pacienții care utilizează glucocorticoizi, la care absorbția calciului poate să fie scăzută. De obicei, acestea sunt de mică amploare și asimptomatice. Totuși, au existat rapoartări rare ale hipocalcemiei simptomatice, care, ocazional, a fost severă și a apărut adeseori la pacienții cu afecțiuni predispozante (de exemplu: hipoparatiroidism, deficit al vitaminei D și malabsorbție a calciului) (vezi pct. 4.8).

Colecalciferol

Vitamina D₃ poate crește amploarea hipercalcemiei și/sau hipercalciuriei atunci când este administrată pacienților cu boli asociate cu supraproducție neregulată de calcitriol (de exemplu: leucemie, limfom, sarcoidoză). La aceste pacienți trebuie monitorizate concentrațiile urinare și plasmatiche ale calciului.

Absorbția vitaminei D₃ poate să nu fie adecvată la pacienții cu malabsorbție.

Excipienți

Acest medicament conține lactoză și zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, intoleranță la galactoză, deficit total de lactază, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Alendronat

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, pacienții trebuie să aștepte cel puțin 30 minute după ce au luat alendronatul (vezi pct. 4.2 și 5.2).

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

Colecalciferol

Olestra, uleiurile minerale, orlistatul și chelatorii acizilor biliari (de exemplu: colestiramină, colestipol) pot afecta absorbția vitaminei D. Anticonvulsivantele, cimetidina și tiazidele pot crește catabolismul vitaminei D. Trebuie avută în vedere administrarea adițională a suplimentelor de vitamină D, în funcție de necesarul individual.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

FOSAVANCE este indicat pentru utilizare doar de către femei în post-menopauză și, de aceea, nu trebuie utilizat în perioada de sarcină sau de către femeile care alăptează.

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 șobolani în perioada de gestație a determinat distocie asociată hipocalcemiei (vezi pct. 5.3). Studiile la animale au evidențiat hipercalcemie și efecte toxice asupra funcției de reproducere determinate de către dozele mari de vitamină D (vezi pct. 5.3). FOSAVANCE 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. Colecalciferolul și unii dintre metaboliții săi activi trec în laptele matern. FOSAVANCE 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

FOSAVANCE nu are nicio influență sau are influență directă 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

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt cele la nivelul tractului gastro-intestinal superior, incluzând durere abdominală, dispepsie, ulcer esofagian, disfagie, distensie abdominală și regurgitare acidă (>1%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost raportate în timpul studiilor clinice și/sau în timpul utilizării după punerea pe piață a alendronatului.

Nu au fost identificate reacții adverse suplimentare pentru combinația dintre alendronat și colecalciferol.

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 ($< 1/10000$).

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 (osoasă, 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 Agenției Naționale 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

Alendronat

Simptome

Hipocalcemia, hipofosfatemia și reacțiile adverse gastro-intestinale superioare cum ar fi jena gastrică, pirozismul, esofagita, gastrita sau ulcerul pot rezulta în cazul producerii supradozajului oral.

Conduită terapeutică

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

Colecalciferol

Toxicitatea vitaminei D nu a fost documentată în timpul tratamentului cronic al adulților aparent sănătoși, la doze mai mici de 10000 UI/zi. Într-un studiu clinic efectuat la adulți sănătoși, administrarea unei doze de 4000 UI vitamină D₃/zi pe o perioadă de până la cinci luni nu a fost asociată cu hipercalciurie sau hipercalcemie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul afecțiunilor osoase, bifosfonați, combinații, codul ATC: M05BB03

Mecanism de acțiune

Alendronat

Alendronatul sodic 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 și atașarea osteoclastelor nu sunt afectate. Osul format în perioada tratamentului cu alendronat este de calitate normală.

Colecalciferol (vitamină D₃)

Vitamina D₃ este produsă în piele prin conversia 7-dehidrocolesterolului în vitamină D₃ de către radiațiile ultraviolete. În absența unei expuneri adecvate la lumina solară, vitamina D₃ este un factor nutritiv esențial. Vitamina D₃ este transformată în 25-hidroxitamină D₃ și depozitată temporar la nivel hepatic. Conversia la nivel renal în forma activă de hormon care mobilizează calciul, 1,25-dihidroxitamină D₃ (calcitriol), este reglată strict. Principala acțiune a 1,25-dihidroxitaminei D₃ este de a crește absorbția intestinală atât a calciului, cât și a fosfatului, precum și de a regla concentrația plasmatică a calciului, excreția renală a calciului și fosfatului, formarea osoasă și resorbția osoasă.

Vitamina D₃ este necesară pentru formarea normală a oaselor. Insuficiența vitaminei D apare când atât expunerea la lumina solară, cât și aportul dietetic sunt inadecvate. Insuficiența este asociată cu balanța negativă a calciului, pierdere de masă osoasă și risc crescut de fracturi scheletale. În cazurile severe, deficitul conduce la hiperparatiroidism secundar, hipofosfatemie, slăbirea musculaturii proximale și osteomalacie, ceea ce crește și mai mult riscul de căderi și fracturi la pacientele cu osteoporoză. Suplimentele de vitamină D reduc aceste riscuri și consecințele acestora.

Osteoporoza este definită prin densitatea minerală osoasă (DMO) a coloanei vertebrale sau a șoldului cu 2,50 deviații standard (DS) sub valoarea medie întâlnită la populația tânără normală sau prin antecedente de fractură pe os fragil, indiferent de valoarea DMO.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiile cu FOSAVANCE

Efectul dozei mai mici de FOSAVANCE (alendronat 70 mg/vitamină D₃ 2800 UI) asupra statusului vitaminei D a fost demonstrat într-un studiu multinațional, desfășurat pe durata a 15 săptămâni, în care au fost incluse 682 femei cu osteoporoză în post-menopauză (concentrații plasmatice ale 25-hidroxitaminei D la momentul inițial: medie, 56 nmol/l [22,30 ng/ml]; interval 22,50-225 nmol/l [9-90 ng/ml]). Pacientelor li s-a administrat concentrația mai mică (70 mg/2800 UI) a FOSAVANCE (n=350) sau FOSAMAX (alendronat) 70 mg (n=332) o dată pe săptămână; administrarea adițională a suplimentelor de vitamină D a fost interzisă. După 15 săptămâni de tratament, valorile medii ale concentrațiilor plasmatice ale 25-hidroxitaminei D au fost semnificativ mai mari (26%) în grupul FOSAVANCE (70 mg/2800 UI) (56 nmol/l [23 ng/ml]) față de cele ale grupului căruia i s-a administrat doar alendronat (46 nmol/l [18,20 ng/ml]). Procentul de pacienți cu insuficiență a vitaminei D (concentrații plasmatice ale 25-hidroxitaminei D <37,50 nmol/l [<15 ng/ml]) a fost redus semnificativ cu 62,50% în cazul administrării FOSAVANCE (70 mg/2800 UI) față de doar alendronat (12% față de, respectiv, 32%), până în săptămâna a 15-a. Procentul de pacienți cu deficit al vitaminei D (concentrații plasmatice ale 25-hidroxitaminei D <22,50 nmol/l [<9 ng/ml]) a fost redus semnificativ cu 92% în cazul administrării FOSAVANCE (70 mg/2800 UI) față de doar alendronat (1% față de, respectiv, 13%). În acest studiu, valorile medii ale concentrației plasmatice ale 25-hidroxitaminei D la pacienții cu insuficiență a vitaminei D la început (25-hidroxitaminei D, 22,50-37,50 nmol/l [9 la <15 ng/ml]) au crescut de la 30 nmol/l (12,10 ng/ml) la 40 nmol/l (15,90 ng/ml) în săptămâna a 15-a la grupul FOSAVANCE (70 mg/2800 UI) (n=75) și au scăzut de la 30 nmol/l (12,00 ng/ml) la început la 26 nmol/l (10,40 ng/ml) în săptămâna a 15-a la grupul căruia i s-a administrat doar alendronat (n=70). Nu au existat diferențe ale valorilor medii ale concentrațiilor plasmatice ale calciului, fosfatului sau ale concentrației calciului în urina din 24 ore între cele două grupuri de tratament.

Efectul administrării dozei mai mici de FOSAVANCE (alendronat 70 mg/vitamină D₃ 2800 UI) împreună cu 2800 UI vitamină D₃ administrată adițional, pentru un total de 5600 UI (cantitatea de vitamină D₃ în doza superioară de FOSAVANCE) o dată pe săptămână, a fost demonstrat într-o extensie de studiu, desfășurată pe durata a 24 săptămâni, în care au fost incluse 619 femei cu osteoporoză în post-menopauză. Pacientelor din grupul cu utilizare de vitamină D₃ în doză de 2800 UI li s-a administrat FOSAVANCE (70 mg/2800 UI) (n=299), iar pacientelor din grupul cu utilizare de vitamină D₃ în doză de 5600 UI li s-a administrat FOSAVANCE (70 mg/2800 UI) împreună cu o doză de 2800 UI vitamină D₃ administrată adițional (n=309) o dată pe săptămână; administrarea adițională a suplimentelor de vitamină D a fost permisă. După 24 săptămâni de tratament, valorile medii ale concentrațiilor plasmatice ale 25-hidroxitaminei D au fost semnificativ mai mari în grupul cu utilizare de vitamină D₃ în doză de 5600 UI (69 nmol/l [27,60 ng/ml]) față de cele ale grupului cu utilizare de vitamină D₃ în doză de 2800 UI (64 nmol/l [25,50 ng/ml]). Procentul de pacienți cu insuficiență a vitaminei D a fost 5,40% în grupul cu utilizare de vitamină D₃ în doză de 2800 UI față de 3,20% în grupul cu utilizare de vitamină D₃ în doză de 5600 UI, până în săptămâna 24 a extensiei. Procentul de pacienți cu deficit al vitaminei D a fost de 0,30% în grupul cu utilizare de vitamină D₃ în doză de 2800 UI față de zero în grupul cu utilizare de vitamină D₃ în doză de 5600 UI. Nu au existat diferențe ale valorilor medii ale concentrațiilor plasmatice ale calciului, fosfatului sau ale concentrației calciului în urina din 24 ore între cele două grupuri de tratament. Procentul de pacienți cu hipercalciurie la sfârșitul celor 24 săptămâni ale extensiei nu a fost diferit din punct de vedere statistic între grupurile de tratament.

Studiile cu alendronat

Echivalența terapeutică a administrării alendronatului în doză de 70 mg o dată pe săptămână (n=519) și 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 inițiale ale DMO a coloanei vertebrale lombare la un an au fost 5,10% (IC 95%: 4,80, 5,40%) la grupul căruia i s-a administrat 70 mg o dată pe săptămână și 5,40% (IC 95%: 5,00, 5,80%) la grupul căruia i s-a administrat 10 mg pe zi. Creșterile medii ale DMO au fost de 2,30% și 2,90% la nivelul colului femural și 2,90% și 3,10% la nivelul întregului șold la grupurile cărora li s-au administrat 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 design identic (n=994), precum și în studiul Fracture Intervention Trial (FIT: n=6459).

În studiile de eficacitate inițială, creșterile medii ale DMO observate în urma administrării dozei de 10 mg alendronat/zi comparativ cu placebo după trei ani de tratament au fost de 8,80%, 5,90% și 7,80% la nivelul coloanei vertebrale, colului femural și, respectiv, trohanterului. DMO a corpului ca întreg a crescut, de asemenea, semnificativ. A existat o scădere cu 48% (alendronat 3,20% față de placebo 6,20%) 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 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 (tasare). În acest studiu, administrarea zilnică a alendronatului a redus incidența a ≥ 1 fractură vertebrală nouă cu 47% (alendronat 7,90% față de placebo 15,00%). În plus, a fost observată o reducere semnificativă statistic a incidenței fracturilor de șold (1,10% față de 2,20%, 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 1,00% față de placebo 2,20%, o reducere cu 56%) și a incidenței de ≥ 1 fractură vertebrală (2,90% față de 5,80%, 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 pacienți 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

Alendronat

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 standardizat. 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 standardizat. În studiile de osteoporoză, alendronatul a fost eficace atunci când a fost administrat cu cel puțin 30 minute înaintea primului consum din zi de alimente sau băuturi.

Alendronatul din cadrul asocierii conținute în comprimatul FOSAVANCE (70 mg/2800 UI) și comprimatul FOSAVANCE (70 mg/5600 UI) este bioechivalent cu cel din comprimatul care conține doar 70 mg alendronat.

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

La subiecții 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 plasmatice ale alendronatului după administrarea dozelor orale terapeutice sunt prea mici pentru decelare analitică (< 5 ng/ml). La om, procentul de legare de proteinele plasmatice este de aproximativ 78%.

Metabolizare

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

Eliminare

După administrarea intravenoasă a unei singure doze de [¹⁴C] 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 plasmatice 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 al acizilor sau bazelor și, de aceea, nu se așteaptă să interfereze la om cu excreția prin intermediul acestor sisteme a altor medicamente.

Colecalciferol

Absorbție

La subiecții adulți sănătoși (bărbați și femei), în urma administrării comprimatelor FOSAVANCE 70 mg/2800 UI după un post alimentar pe durata nopții și cu două ore înaintea mesei, valoarea medie a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ($ASC_{0-120 \text{ ore}}$) a vitaminei D₃ (neajustată în funcție de valorile vitaminei D₃ endogene) a fost de 296,40 ng•oră/ml. Valoarea medie a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) a vitaminei D₃ a fost de 5,90 ng/ml, iar valoarea mediană a timpului de atingere a concentrației plasmatice maxime (T_{max}) a fost de 12 ore. Biodisponibilitatea dozei de 2800 UI vitamină D₃ din FOSAVANCE este similară celei din forma farmaceutică care conține 2800 UI vitamină D₃ administrată singură.

La subiecții adulți sănătoși (bărbați și femei), în urma administrării FOSAVANCE 70 mg/5600 UI după un post alimentar pe durata nopții și cu două ore înaintea mesei, valoarea medie a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ($ASC_{0-80 \text{ ore}}$) a vitaminei D₃ (neajustată în funcție de valorile vitaminei D₃ endogene) a fost de 490,20 ng•oră/ml. Valoarea medie a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) a vitaminei D₃ a fost de 12,20 ng/ml, iar valoarea mediană a timpului de atingere a concentrației plasmatice maxime (T_{max}) a fost de 10,60 ore. Biodisponibilitatea dozei de 5600 UI vitamină D₃ din FOSAVANCE este similară celei din forma farmaceutică care conține 5600 UI vitamină D₃ administrată singură.

Distribuție

După absorbție, vitamina D₃ intră în sânge ca parte a chilomicronilor. Vitamina D₃ este distribuită rapid în cea mai mare parte la nivel hepatic unde este metabolizată la 25-hidroxitamină D₃, principala formă de depozit. Cantități mai mici sunt distribuite la nivelul țesutului adipos și țesutului muscular și depozitate aici sub formă de vitamină D₃ de unde sunt eliberate ulterior în circulație. Vitamina D₃ circulantă este legată de proteina de legare a vitaminei D.

Metabolizare

Vitamina D₃ este metabolizată rapid prin hidroxilare hepatică la 25-hidroxitamină D₃ și apoi metabolizată la nivel renal la 1,25-dihidroxitamină D₃, care reprezintă forma activă biologic. Alte hidroxilări au loc ulterior, înainte de eliminare. Un mic procent de vitamină D₃ suferă glucuronidare înainte de eliminare.

Eliminare

Atunci când vitamina D₃ radioactivă a fost administrată la subiecți sănătoși, valoarea medie a excreției urinare a radioactivității după 48 ore a fost de 2,40%, iar valoarea medie a radioactivității din materiile fecale după 4 zile a fost de 4,90%. În ambele cazuri, radioactivitatea excretată a fost aproape exclusiv sub formă de metaboliți direcți ai medicamentului inițial. Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică a vitaminei D₃ după administrarea orală a unei doze de FOSAVANCE (70 mg/2800 UI) este de aproximativ 24 ore.

Insuficiență renală

Studiile preclinice arată că alendronatul 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 pacientele cu insuficiență renală. De aceea, poate fi așteptată o acumulare oarecum mai mare a alendronatului la nivel osos la pacientele cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii non-clinice cu asocierea dintre alendronat și colecalciferol.

Alendronat

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 potențialul carcinogenetic. 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.

Colecalciferol

În studiile la animale a fost observată toxicitatea asupra funcției de reproducere la doze cu mult mai mari decât dozele terapeutice utilizate la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină (E460)
Lactoză anhidră
Trigliceride cu lanț mediu
Gelatină
Croscarmeloză sodică
Zahăr
Dioxid de siliciu coloidal

Stearat de magneziu (E572)
Butilhidroxitoluen (E321)
Amidon de porumb modificat
Silicat de sodiu și de aluminiu (E554)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în blisterul original pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

FOSAVANCE 70 mg/2800 UI comprimate

Blistere din aluminiu/aluminiu în cutie de carton care conține 2, 4, 6 sau 12 comprimate.

FOSAVANCE 70 mg/5600 UI comprimate

Blistere din aluminiu/aluminiu în cutie de carton care conține 2, 4 sau 12 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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FOSAVANCE 70 mg/2800 UI comprimate

EU/1/05/310/001 – 2 comprimate

EU/1/05/310/002 – 4 comprimate

EU/1/05/310/003 – 6 comprimate

EU/1/05/310/004 – 12 comprimate

FOSAVANCE 70 mg/5600 UI comprimate

EU/1/05/310/006 – 2 comprimate

EU/1/05/310/007 – 4 comprimate

EU/1/05/310/008 – 12 comprimate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 august 2005

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 aprilie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

21 aprilie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.