

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

FOSAVANCE 70 mg / 5600 ИЕ таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 70 mg алендронска киселина (во форма на натриум трихидрат) и 140 микрограми (5600 ИЕ-интернационални единици) холекалциферол (витамин Д₃).

Експципиенси со познат ефект

Секој таблета содржи 63 mg лактоза (во форма на безводна лактоза) и 16 mg сахароза.

За целосната листа на експципиенси, погледнете во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

Таблети со бела боја, со форма на модифициран правоаголник, обележани со ознака во форма на коска на едната страна, и '270' на другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

FOSAVANCE е индициран за лекување на остеопороза во период на пост-менопауза кај жени кај кои постои ризик од инсуфициенција на витамин Д. Тоа го намалува ризикот од фрактури на рбетот и колковите.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Препорачаната доза е една таблета еднаш неделно.

На пациентите треба да им се укаже дека доколку заборават да ја земат дозата на FOSAVANCE треба да земат една таблета следното утро откако ќе се сетат. Не треба да земат две таблети истиот ден туку треба да се вратат на режимот на земање една таблета еднаш неделно, на денот кој што првично го избрале.

Со оглед на природата на самиот процес на заболувањето при остеопороза, FOSAVANCE е наменет за долготрајна употреба. Оптималното времетраење на терапијата со бифосфонати за остеопороза не е востановено. Потребата за континуирана терапија треба периодично повторно да се проценува врз основа на користа и потенцијалниот ризик на FOSAVANCE на индивидуалната основа на пациентот, особено по употреба од 5 или повеќе години.

Доколку вообичаеното внесување на калциум со режимот на исхрана не е адекватен (видете дел 4.4), пациентите треба дополнително да земаат калциум. Дополнително надополнување со витамин Д треба да се земе во предвид на индивидуална основа земајќи го во предвид било каквиот внес на витамин Д преку витамини и додатоци на исхраната.

Таблети FOSAVANCE 70 mg/5,600 ИЕ



[Handwritten signature]

Не е проучена еквивалентноста на внесувањето на 5600 ИЕ на витамин Д₃ еднаш неделно при земање на FOSAVANCE и дневното дозирање на 800 ИЕ витамин Д.

Постари лица

Во текот на клиничките студии не беше забележана разлика во ефикасноста или безбедноста на алендронат кај различни возрастни групи. Согласно на тоа, не е потребно прилагодување на дозата кај постарите лица.

Бубрежно нарушување

FOSAVANCE не се препорачува за употреба кај пациенти со бубрежно нарушување каде креатинин клиренсот е помал од 35 ml/min, поради недостаток на искуство во врска со истото. Кај пациентите со креатинин клиренс над 35 ml/min не е потребно прилагодување на дозата.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на FOSAVANCE кај деца под 18 годишна возраст не се востановени. Овој лек не треба да се употребува кај деца под 18 годишна возраст поради недостаток на податоци за комбинацијата на алендронска киселина/холекалциферол. Моментално достапните податоци за алендронска киселина кај педијатриска популација се опишани во дел 5.1.

Начин на употреба

Перорална употреба.

За да се обезбеди адекватна апсорпција на алендронат:

FOSAVANCE мора да се зема само со вода (не со минерална вода), барем 30 минути пред да се земе првиот оброк, пијалак или лек во денот (вклучувајќи антациди, додатоци на калциум и витамини). Постои голема веројатност да се намали апсорпцијата на алендронат доколку лекот се зема со други пијалаци (вклучувајќи минерална вода), храна и некои лекови (видете дел 4.5 и дел 4.8).

Потребно е внимателно да се следат следниве упатства за да се сведе на минимум ризикот од иритација на хранопроводот и несаканите дејства поврзани со тоа (видете дел 4.4):

- FOSAVANCE треба да се проголта наутро веднаш по будењето, со полна чаша вода (не помалку од 200 ml).
- Пациентите треба да ја проголтаат целата FOSAVANCE таблета. Пациентите не треба да ги кршат или цвакаат таблетите или да оставаат таблетите да им се растопат во устата, бидејќи постои ризик од орофарингеална улцерација.
- Пациентите не треба да легнуваат барем 30 минути по земањето на FOSAVANCE или по првиот оброк во денот.
- FOSAVANCE не треба да се зема пред легнување навечер или пред станување од спиење.

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на активните супстанции или кој било од ексципиентите наведени во дел 6.1.
- Абнормалности на хранопроводот и други фактори кои го отежнуваат празнењето на хранопроводот, како на пр. стриктури и ахалазија.
- Неможност да се стои или да се седи исправено барем 30 минути.
- Хипокалцемија.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба



Алендронат

Несакани реакции во горниот дел од гастроинтестиналниот тракт

Алендронатот може да предизвика локална иритација на слузокожата на горниот гастроинтестинален тракт. Со оглед на тоа што постои потенцијал за влошување на основното заболување, потребно е внимателно да се постапува кога алендронат се дава на пациенти со активни проблеми на горниот гастроинтестинален тракт, како што се дисфагија, езофагеално заболување, гастритис, дуоденитис, чиреви, или во случај кога постои скорешна историја (во текот на последната година) на појава на посериозно гастроинтестинално заболување, како што е пептичен чир или активно гастроинтестинално крварење, или пак хируршка интервенција во горниот гастроинтестинален тракт, освен пилоропластика (видете дел 4.3). Кај пациенти кај кои постои наод на состојба наречена Barrett-ов хранопровод, лекарите кои го препишуваат лекот треба да ги земат во предвид предностите и потенцијалните ризици на алендронат врз основа на секој пациент поединечно.

Кај пациентите кои примаат алендронат забележана е појава на езофагеални реакции (кои понекогаш се сериозни и бараат хоспитализација), како што се езофагитис, езофагеални чиреви и езофагеални ерозии, во ретки случаи проследени со стриктура на езофагусот. Поради тоа, лекарите мора да бидат внимателни и да водат сметка за појава на какви било знаци или симптоми кои укажуваат на можна езофагеална реакција, а на пациентите треба да им се објасни дека треба да прекинат со употребата на лекот и да побараат лекарска помош доколку дојде до појава на симптоми на езофагеална иритација, како на пр. дисфагија, болка при голтање или болка во пределот зад градната коска, или појава на ново или влошување на постоечкото чувство на жарење во пределот на срцето (видете дел 4.8).

Се чини дека ризикот од појава на сериозни несакани дејства врз езофагусот е поголем кај пациентите кои не го земат лекот правилно и/или продолжуваат да земаат алендронат и по појавата на симптоми кои укажуваат на езофагеална иритација. Многу е важно на пациентите да им се дадат детални упатства за дозирањето и пациентите да ги разберат истите (видете дел 4.2). На пациентите треба да им се укаже дека доколку не ги следат овие упатства, може да дојде до зголемување на ризикот за појава на езофагеални проблеми.

Во текот на обемните клинички испитувања со алендронат не беше утврден зголемен ризик, но (по ставањето на лекот во промет) беа забележани ретки случаи на гастрични и дуоденални чиреви, од кои некои беа сериозни и со компликации (видете дел 4.8).

Остеонекроза на вилицата

Беше забележана остеонекроза на вилицата, главно поврзана со екстракција на заб и/или локална инфекција (вклучувајќи остеомиелитис), кај пациенти со рак кои примаат терапија која примарно вклучувала интравенозна апликација на бифосфонати. Голем дел од овие пациенти исто така примаа и хемотерапија и кортикостероиди. Остеонекроза на вилицата беше забележана и кај пациенти со остеопороза кои примаа бифосфонати по орален пат.

При евалуација на индивидуалниот ризик од развој на остеонекроза на вилицата треба да се земат во предвид следниве ризик фактори:

- моќноста на бифосфонатите (највисока за золендронска киселина), начинот на употреба (видете погоре) и од кумулативната доза
- рак, хемотерапија, радиотерапија, кортикостероиди, инхибитори на ангиогенеза, пушење
- присуство на историја на дентални заболувања, слаба орална хигиена, периодонтални заболувања, инвазивни дентални интервенции и лошо местее на забните протези

Кај пациенти со лош дентален статус пред започнувањето со перорални бифосфонати потребно е да се спроведе дентален преглед и да се преземат соодветни превентивни стоматолошки мерки.



Доколку е можно, кај овие пациенти треба да се избегнуваат инвазивни стоматолошки постапки се додека трае лекувањето. Кај пациентите кај кои ќе дојде до појава на остеонекроза на вилицата во текот на лекувањето со бифосфонати, денталните хируршки постапки може да доведат по влошување на состојбата. Не постојат податоци за тоа дали прекинувањето на лекувањето со бифосфонати го намалува ризикот од појава на остеонекроза на вилицата кај пациентите кај кои има потреба од дентални интервенции. Одлуката за секој пациент треба да се донесе посебно, според клиничката проценка на лекарот кој го води лекувањето, во зависност од индивидуалната проценка за корист/ризик.

За време на терапијата со бифосфонати, сите пациенти треба да се советуваат да одржуваат добра орална хигиена, да одат на редовни дентални прегледи и да пријават појава на било каков орален симптом како подвижност на заб, болка или отекување.

Остеонекроза на надворешниот ушен канал

Била пријавена остеонекроза на надворешен ушен канал при употреба на бифосфонати, главно поврзана со долготрајна терапија. Можните ризик фактори за остеонекроза на надворешниот ушен канал вклучуваат употреба на кортикостероиди и хемотерапија и/или локални ризик фактори како инфекција или траума. Треба да се смета на можноста од појава на остеонекроза на надворешниот ушен канал кај пациенти кои примаат бифосфонати кои јавуваат за ушни симптоми како болка или исцедок или хронични ушни инфекции.

Мускулноскелетна болка

Кај пациентите кои примаат бифосфонати забележана е појава на болки во коските, зглобовите и/или мускулите. После пуштањето на лекот во промет, овие симптоми само во ретки случаи беа силно изразени и/или изразени во степен што би ги попречил пациентите во извршувањето на вообичаените активности (видете дел 4.8). Времето на појава на симптомите варираше од еден ден до неколку месеци по започнувањето на лекувањето. Кај најголемиот дел од пациентите овие симптоми исчезнаа по прекинувањето на лекувањето. Кај помал дел од пациентите беше забележана повторна појава на симптомите кога повторно им беше даван истиот лек или друг бифосфонат.

Атипични фрактури на фемур

При терапија со бифосфонати пријавени се атипични субтрохантерични и дијафизални фрактури на фемур, првенствено кај пациенти кои примаат долготрајна терапија за остеопороза. Овие трансверзални или кратки кружни фрактури може да се јават било каде долж фемурот, од непосредно под малиот трохантер до над супракондиларното испакнување. Овие фрактури се јавуваат по минимална траума или без траума и кај некои пациенти се јавува болка во бедрото и препоните, често поврзана со видливи одлики на стрес фрактури, недели или месеци пред појава на комплетна феморална фрактура. Фрактурите се често билатерални. Оттука и спротивниот фемур треба да се прегледа кај пациенти лекувани со бифосфонати кај кои се јавила фрактура на феморалната оска. Исто така пријавено е и слабо зараснување на овие фрактури. Во зависност од проценката на пациентот може да се размислува за прекин на терапијата со бифосфонати кај пациенти кај кои постои сомневање за присуство на атипична феморална фрактура врз основа на индивидуалната проценка за корист наспроти ризик. За време на терапијата со бифосфонати на пациентите треба да им се советува да пријавуваат појава на било каква болка во бедрата, колковите или препоните и на секој пациент кој пријавува вакви симптоми треба да му се направи проценка за присуство на некомплетна фрактура на фемурот.

Бубрежно нарушување

FOSAVANCE не се препорачува за употреба кај пациенти со бубрежно нарушување каде стапката на креатинин клиренс е под 35 ml/min (видете дел 4.2.).

Метаболизам на коска и минерали



Треба да се размисли за евентуално постоење на други причини за остеопороза, покрај недостигот на естроген и стареењето.

Пред да се започне терапијата со FOSAVANCE потребно е да се корегира хипокалцемијата (видете дел 4.3). Исто така, пред да се започне лекувањето со овој лек потребно е успешно да се корегираат и другите пореметувања кои влијаат на метаболизмот на минералите (како што се недостатокот на витамин Д и хипопаратироидизам). Количеството на витамин Д во FOSAVANCE не е доволно за да се корегира недостатокот на витамин Д. Кај пациентите со вакви состојби, во текот на лекувањето со FOSAVANCE треба да се следат серумскиот калциум и симптомите за хипокалцемија.

Како резултат на позитивното дејство на алендронат во поглед на зголемувањето на коскените минерали, може да се случи да дојде до намалување на вредностите на серумскиот калциум и фосфат особено кај пациенти кои земаат глукокортикоиди и кај кои апсорпцијата на калциум може да биде намалена. Овие симптоми обично се од мал интензитет и асимптоматски. Иако ретко, сепак беа забележани случаи на симптоматска хипокалцемија, која ретко кога беше со силно изразен интензитет, и често се појавуваше кај пациенти со предиспонирачки состојби (на пр. хипопаратироидизам, недостаток на витамин Д и малапсорпција на калциум) (видете дел 4.8).

Холекалциферол

Витаминот Д₃ може да го зголеми степенот на хиперкалцемија и/или хиперкалциурија кога се дава кај пациенти со заболување кое е поврзано со нерегулирана хиперпродукција на калцитриол (на пр. леукемија, лимфома, саркоидоза). Кај овие пациенти треба да се следат вредностите на калциумот во серумот и урината.

Кај пациентите со малапсорпција можно е витаминот Д₃ да не се апсорбира адекватно.

Експииенси

Овој лек содржи лактоза и сахароза. Пациентите кои имаат ретки наследни проблеми со нетолеранција на фруктоза, нетолеранција на галактоза, дефициенција на Lapp лактазата, малапсорпција на глюкоза-галактоза или инсуфициенција на сахароза-изомалтоза не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Алендронат

Доколку се земе истовремено, веројатно е дека храната и пијалациите (вклучувајќи ја и минералната вода), додатоките на калциум, антацидите, и некои други лекови што се земаат по орален пат ќе влијаат врз апсорпцијата на алендронат. Поради тоа, пациентите мора да почекаат да поминат барем 30 минути откако ќе земат алендронат пред да земат каков било друг лек што се прима по орален пат (видете дел 4.2.и 5.2).

Особено треба да се внимава при истовремена употреба на алендронат со нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), бидејќи употребата на НСАИЛ е поврзана со гастроинтестинална иритација.

Холекалциферол

Олестра, минерални масла, орлистат и секвестранти на жолчна киселина (на пр. холестерамин, холестипол) може да ја отежнат апсорпцијата на витамин Д. Антikonвулзивните лекови, циметидинот и тијазидите може да го зголемат катаболизмот на витамин Д. За дополнителни додатоци со витамин Д треба да се размисли за секој случај поединечно.

4.6 Фертилност, бременост и доене



FOSAVANCE е единствено наменет за употреба кај жени во пост-менопауза и затоа не треба да се употребува во тек на бременост или кај жени кои дојат.

Бременост

Нема податоци или има ограничено количество податоци со врска со употребата на алендронат кај бремени жени. Студиите кај животни покажуваат репродуктивна токсичност. Алендронат даден во тек на бременост кај стаорци предизвика дистоциа (тешко, болно породување) поврзано со хипокалцемија (видете дел 5.3). Студиите со животни укажаа на хиперкалцемија и репродуктивна токсичност при високи дози на витамин Д (видете дел 5.3). FOSAVANCE не треба да се употребува за време на бременост.

Доење

Не е познато дали алендронат/метаболитите се излачуваат во млекото кај луѓето. Не може да се исклучи ризикот за новороденчиња/бебиња. Холекалциферол и некои од неговите активни метаболити преминуваат во мајчиното млеко. FOSAVANCE не треба да се употребува за време на доење.

Фертилноост

Бифосфонатите се инкорпирани во коскениот матрикс од каде постепено се ослободуваат во тек на неколку години. Количината на бифосфонати инкорпирани во коска на возрасен човек, а оттука и количината на бифосфонати која е расположива за ослободување назад во системската циркулација, директно е поврзана со дозата и времетраењето на употребата на бифосфонати (видете дел 5.2). Нема податоци за феталниот ризик кај луѓето. Сепак, постои теоретски ризик од фетално оштетување, особено на скелетот, доколку жената забремени по завршување на третманот со бифосфонатна терапија. Не е испитувано влијанието врз ризикот од страна на условите како времето помеѓу прекилот со бифосфонатна терапија до зачнување, видот на користениот бифосфонат како и начинот на употреба (интравенски наспроти перорален пат).

4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со машини

FOSAVANCE нема или има занемарливо директно влијание врз способноста за возење и управувањето со машини. Кај пациентите може да се јават одредени несакани реакции (како на пример заматен поглед, зашеметеност и силна коскена, мускулна или зглобна болка (видете дел 4.8)) кои може да влијаат врз способноста за возење и управувањето со машини.

4.8 Несакани дејства

Преглед на профилот на безбедност

Најчесто пријавувани несакани реакции се оние во горниот дел на гастроинтестиналниот тракт вклучувајќи абдоминална болка, диспепсија, езофагеален чир, дисфагија, абдоминална напнатост и регургитација на желудочна киселина ($> 1\%$).

Табеларна листа на несакани реакции

Во текот на клиничките студии и после пуштањето на лекот во промет забележани се следниве несакани дејства поврзани со употребата на алендронат:

Не се утврдени дополнителни несакани дејства за комбинацијата на алендронат и холекалциферол.

Дефинирањето на фреквенциите е по следниов редослед: многу често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$, $< 1/10$), невообичаено ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), многу ретко ($< 1/10,000$).



Системска класификација на органи	Фреквенција	Несакани реакции
Пореметувања на имуниот систем	Ретко	реакции на преосетливост, вклучувајќи уртикарија и ангиоедем
Метаболни и нутритивни нарушувања	Ретко	симптоматска хипокалцемија, често поврзана со предиспонирачки состојби [§]
Пореметувања на нервниот систем	Често	главоболка, зашеметеност [†]
	Невообичаено	дисгеузија [†]
Пореметувања на видот	Невообичаено	очно воспаление (увеитис, склеритис или еписклеритис)
Пореметувања на ушите и лабиринтот	Често	вртоглавица [†]
	Многу ретко	остеонекроза на надворешен ушен канал (несакана реакција на класата на бифосфонати)
Гастроинтестинални пореметувања	Често	абдоминална болка, диспепсија, опстипација, дијареа, подуеност, езофагеален улцер*, дисфагија*, абдоминална дистензија, регургитација на киселини
	Невообичаено	гадење, повраќање, гастритис, езофагитис*, езофагеални ерозии*, мелена [†]
	Ретко	езофагеални стриктури*, орофарингеална улцерација*, ПУК (перфорации, улцерации, крварење) во горниот гастроинтестинален тракт [§] .
Пореметувања на кожата и поткожните ткива	Често	алопеција [†] , пруритус [†]
	Невообичаено	исип, еритем
	Ретко	исип со фотосензитивност, силно изразени кожни реакции, вклучувајќи Стивенс-Џонсов синдром и токсична епидермална некролиза [†]
Мускулно-скелетни и пореметувања на сврзното ткиво	Многу често	мускулно-скелетна болка (коски, мускули или зглобови) понекогаш многу силна ^{†§}
	Често	оток на зглобовите [†]
	Ретко	остеонекроза на вилица ^{†§} , атипични субтрохантерични и дијафизални фрактури на фемур (несакана реакција на класа на бифосфонати) [†]
Општи нарушувања поврзани со употребата на лекот	Често	астенија [†] , периферен едем [†]
	Невообичаено	минливи симптоми како реакција во акутна фаза (миалгија, безволност, и во ретки случаи треска), типично поврзани со почетокот на лекувањето [†]



§ Видете дел 4.4.

† Фреквенцијата во Клиничките испитувања била слична и во групата третирана со лекот и во групата третирана со плацебо

* Видете дел 4.2 и 4.4

‡ Оваа несакана реакција била идентификувана во тек на следењето по пуштањето во промет. Фреквенцијата за реткост била проценета врз основа на релевантни клинички испитувања.

¹Идентификувано како искуство по пуштање во промет

Пријавување на сомнителни несакани реакции

Пријавувањето на сомнителни несакани реакции по ставањето на лекот во промет е важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот корист/ризик на лекот. Здравствените работници се молат да пријавуваат какви било сомнителни несакани реакции преку Националниот Центар за пријавување на несакани реакции.

4.9 Предозирање

Алендронат

Симптоми

Како резултат на орално предозирање можно е да се појави хипокалцемија, хипофосфатемија и несакани дејства врз горниот гастроинтестинален тракт, како што се вознемирен stomak, чувство на жарење во пределот на срцето, езофагитис, гастритис или чир.

Справување

Не се достапни конкретни информации во поглед на лекувањето во случај на предозираност со алендронат. Во случај на предозираност со FOSAVANCE, потребно е да се даде млеко или антациди за да се врзат со алендронатот. Со оглед на ризикот од езофагеална иритација не треба да се индуцира повраќање и пациентот треба да остане во целосно исправена положба.

Холекалциферол

Не се документирани случаи на токсичност на витамин Д во тек на хронична терапија кај здрави возрасни лица, при дози помали од 10,000 ИЕ дневно. Во текот на клиничка студија со здрави возрасни лица, употребата на дози од 4,000 ИЕ витамин Д₃ во период од 5 месеци не беше поврзана со појава на хиперкалциурија или хиперкалцемија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Лекови за терапија на коскени заболувања, Бифосфонати, комбинации,
АТС код M05BB03.

Механизам на дејство

Алендронат

Алендронат натриум е бифосфонат кој ја инхибира ресорпцијата на остеокластите од коските без директно дејство врз формирањето на коската. Претклиничките студии покажаа преференција на алендронатот за локализација на места на активна ресорпција. Се инхибира активноста на остеокластите, но регрутирањето или прикачувањето на остеокластите не е засегнато. Коската која се формира во текот на лекувањето со алендронат е со нормален квалитет.

Холекалциферол (витамин Д₃)

Витаминот Д₃ се произведува во кожата преку конвертирање на 7-дехидрохолестерол во витамин Д₃ од страна на ултравиолетовата светлина. Во недостиг на адекватно изложување на



сонце, витаминот Д₃ е неопходен додаток во исхраната. Витаминот Д₃ се конвертира во 25-хидроксивитамин Д₃ во црниот дроб, каде се складира додека е потребно. Конверзијата во активен хормон кој го мобилизира калциумот, 1,25 дихидроксивитамин Д₃ (калцитриол) во бубрезите е строго регулирана. Главното дејство на 1,25 дихидроксивитамин Д₃ е зголемување на интестиналната апсорпција и на калциум и на фосфати, како и регулирање на серумскиот калциум, реналниот калциум и екскрецијата на фосфати, коскено формирање и коскена ресорпција.

Витаминот Д₃ е потребен за нормално создавање на коските. Инсуфициенција на витамин Д се развива кога нема и соодветно внесување преку исхраната и недоволно изложување на сонце. Инсуфициенцијата е поврзана со негативен баланс на калциум, губење на коскено ткиво и зголемен ризик од скелетна фрактура. Во тешките случаи, дефициенцијата резултира со секундарен хиперпаратиреоидизам, хипофосфатемија, проксимална мускулна слабост и остеомалација, дополнително зголемување на ризикот од падови и фрактури кај индивидуите со остеопороза. Употребата на витамин Д како додаток во исхраната ги намалува овие ризици и нивните последици.

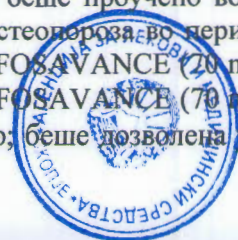
Остеопорозата се дефинира како густина на коскените минерали (BMD) на рбетот или колкот од 2.5 стандардна девијација (SD) под просечната вредност кај нормална млада популација или како претходна фрактура, без оглед на (BMD).

Клиничка ефикасност и безбедност

Студии со FOSAVANCE

Дејството на пониската доза FOSAVANCE (алендронат 70 mg/витамин Д₃ 2800 ИЕ) врз статусот на витамин Д беше докажано во текот на 15-неделна мултинационална студија во која беа опфатени 682 жени со остеопороза во пост-менопауза (серумска вредност на 25-хидроксивитамин Д на почетокот: просечно 56 pmol/l [22.3 ng/ml]; распон 22.5-225 pmol/l [9-90 ng/ml]). Пациентите ја примаа послабата доза (70 mg/2800 ИЕ) на FOSAVANCE (n=350) или FOSAMAX (алендронат) 70 mg (n=332) еднаш неделно; дополнителна употреба на додатоци со витамин Д не беше дозволена. После 15-неделно лекување, средните вредности на 25-хидроксивитамин Д во серумот беа значително повисоки (26%) кај групата која примаше FOSAVANCE (70 mg/2800ИЕ) (56 pmol/l [23 ng/ml] во споредба со групата која примаше само алендронат (46 pmol/l [18.2 ng/ml]). До 15-тата недела, процентот на пациенти со инсуфициенција на витамин Д (вредности на 25-хидроксивитамин Д во серумот <37.5 pmol/l [<15 ng/ml] беше значително намален за 62.5% со FOSAVANCE (70 mg/2800 ИЕ), наспроти групата која примаше само алендронат (12% наспроти 32%). Процентот на пациенти со дефициенција на витамин Д (вредности на 25-хидроксивитамин Д во серумот <22.5 pmol/l [<9 ng/ml] беше значително намален за 92% со FOSAVANCE (70 mg/2800ИЕ) наспроти групата која примаше само алендронат (1% наспроти 13%). Во оваа студија, средните вредности на 25-хидроксивитамин Д кај пациентите со инсуфициенција на витамин Д (25-хидроксивитамин Д 22.5-37.5 pmol/l (9 до <15 ng/ml) од почетокот на лекувањето се зголемија од 30 pmol/l (12.1 ng/ml) до 40 pmol/l (15.9 ng/ml) до 15-тата недела од лекувањето на групата со FOSAVANCE (70 mg/2800 ИЕ) (n=75), и се намалија од почетните 30 pmol/l (12.0 ng/ml) на 26 pmol/l (10.4 ng/ml) до 15-тата недела кај групата која примаше само алендронат (n=70). Немаше разлики помеѓу лекуваните групи во поглед на просечните вредности на калциумот и фосфатите во серумот, и калциумот во урината во тек на 24 часа.

Дејството на пониската доза FOSAVANCE (алендронат 70 mg/витамин Д₃ 2800 ИЕ) плус дополнителни 2800 ИЕ витамин Д₃, во вкупен износ од 5600 ИЕ (колку што е количеството витамин Д₃ во повисоката доза FOSAVANCE) еднаш неделно беше проучено во студија во времетраење од 24 недели во која беа опфатени 619 жени со остеопороза во период на пост-менопауза. Пациентите од групата витамин Д₃ 2800 ИЕ примаа FOSAVANCE (70 mg/2800 ИЕ) (n=299), додека пациентите од витамин Д₃ 5600 групата примаа FOSAVANCE (70 mg/2800 ИЕ) плус дополнителни 2800 ИЕ витамин Д₃ (n=309) еднаш неделно; беше дозволена употреба на



други дополнителни додатоци со витамин Д₃. После 24-неделно лекување, просечните вредности на 25-хидроксивитамин Д во серумот беа значително повисоки во групата витамин Д₃ 5600(69 nmol/l [27.6 ng/ml]) отколку во групата витамин Д₃ 2800 (64 nmol/l [25.5 ng/ml]). Процентот на пациенти со инсуфициенција на витамин Д беше 5.4% во групата витамин Д₃ 2800, наспроти 3.2% во групата витамин Д₃ 5600, во текот на 24-неделното продолжување. Процентот на пациенти со дефициенција на витамин Д беше 0.3% во групата витамин Д₃ 2800, наспроти 0% во групата на витамин Д₃ 5600. Немаше разлики помеѓу двете групи во поглед на просечните вредности на калциумот и фосфатите во серумот, како ни во поглед на вредностите на калциумот во урината во текот на 24 часа. Процентот пациенти со хиперкалциурија на крајот на 24-неделното продолжување не беше статистички различен помеѓу лекуваните групи.

Студии со алендронат

Терапевтскиот еквивалент на алендронат еднаш неделно 70 mg (n=519) и алендронат 10 mg дневно (n=370) беше докажан во текот на едногодишна мултицентрична студија кај жени со остеопороза во период на пост-менопауза. Просечниот пораст на BMD во рбетниот столб во однос на почетните вредности изнесуваше 5.1% (95% CI: 4.8, 5.4%) во групата која примаше 70 mg еднаш неделно и 5.4% (95% CI: 5.0, 5.8%) во групата која примаше 10 mg дневно. Просечниот пораст на BMD беше 2.3% и 2.9% во вратот на фемурот и 2.9% и 3.1% во целиот колк во групите со 70 mg еднаш неделно и 10 mg дневно. Двете лекувани групи беа слични и во поглед на зголемувањето на BMD на други локации на скелетот.

Дејството на алендронат врз коскената маса и инциденцата на фрактури кај жени пост-менопауза беше испитано во текот на две првични студии за ефикасност на лекот со идентичен дизајн (n=994), како и во текот на Интервенциското испитувањето за фрактури (ИИФ: n=6,459).

Во текот на првичните студии за ефикасност, просечниот пораст на BMD со алендронат 10 mg дневно во однос на плацебо после три години изнесуваше 8.8%, 5.9% и 7.8% во рбетот, вратот на фемурот и трохантерот. Вкупниот пораст на BMD во телото исто така значително се зголеми. Во однос на пациентите лекувани со плацебо, беше утврдено намалување од 48% на пропорцијата на пациенти лекувани со алендронат кои доживеале една или повеќе фрактури на рбетот (3.2% кај пациентите лекувани со алендронат наспроти 6.2% кај пациентите лекувани со плацебо). Во текот на двегодишното продолжение на овие студии BMD во рбетот и трохантерот и понатаму продолжи да се зголемува, а вредноста на BMD во вратот на фемурот и целото тело останаа на истите нивоа.

Интервенциските испитувањата за фрактури (ИИФ) се состоеја од две плацебо-контролирани студии во кои алендронатот се даваше секојдневно (5 mg дневно во текот на две години и 10 mg дневно во текот на уште една или две дополнителни години):

- ИИФ 1: Тригодишна студија на 2,027 пациенти кои како почетна вредност имаа по барем една вертебрална (компресивна) фрактура. Во оваа студија алендронат приман дневно ја намали инциденцата на ≥ 1 нова вертебрална фрактура за 47% (алендронат 7.9% наспроти плацебо 15.0%). Понатаму, беше утврдено статистички значајно намалување на инциденцата на фрактури на колковите (1.1% наспроти 2.2%, намалување од 51%).
- ИИФ 2: Четиригодишна студија врз 4,432 пациенти со мала коскена маса, но кои немаат вертебрална фрактура како почетна состојба. Во оваа студија беше утврдена значителна разлика во анализата на подгрупата на жени со остеопороза (37% од глобалната популација кои одговараат на горната дефиниција на остеопороза) во однос на инциденцата на фрактури на колковите (алендронат 1.0% наспроти плацебо 2.2%, намалување од 56%) и во инциденцата на ≥ 1 вертебрална фрактура (2.9% наспроти 5.8%, намалување за 50%).

Лабораториски наоди

Во клиничките студии беа забележани благи, асимптоматски и минимални намалувања на вредностите на серумскиот калциум и фосфат, кај приближно 18% и 10%, од пациентите кои земаа 10 mg/дневно алендронат, наспроти приближно 12% и 5% од пациентите кои земаа



плацебо. Сепак, инциденците на намалувањата на серумскиот калциум на $<8.0 \text{ mg/dl}$ (2.0 mmol/l) и серумскиот фосфат на $\leq 2.0 \text{ mg/dl}$ (0.65 mmol/l) беа слични и кај двете лекувани групи.

Педијатриска популација

Натриум алендронат бил испитуван кај мал број на пациенти со остеогенезис имперфекта на возраст под 18 години. Резултатите се недоволни за да се поддржи употребата на натриум алендронат кај педијатриски пациенти со остеогенезис имперфекта.

5.2 Фармакокинетски својства

Алендронат

Апсорпција

Во однос на интравенската референтна доза, просечната биорасположивост на алендронат примен по орален пат кај жените беше 0.64% за дози од 5 до 70 mg, даден после целовечерен пост и два часа пред стандарден појадок. Биорасположивоста се намали на 0.46% и 0.39% кога алендронат беше даден еден или половина час пред стандарден појадок. Во студиите за остеопорозата, алендронат беше ефикасен кога беше даван барем 30 минути пред првиот оброк или пијалак во денот.

Компонентата на алендронат во комбинираната таблета FOSAVANCE (70 mg/5600 IE) е со био-еквивалентност на алендронат таблета од 70 mg.

Биорасположивоста беше занемарлива во случаите кога алендронат беше даден истовремено или до два часа после стандарден појадок. Истовременото пиење кафе или сок од портокал ја намалува биорасположивоста за приближно 60%.

Кај здрави субјекти, употребата на преднизон по орален пат (20 mg три пати дневно во текот на 5 дена) не предизвика клинички значајна промена на биорасположивоста на алендронат (просечно зголемување од 20% до 44%).

Дистрибуција

Студиите кај стаорците покажуваат дека после интравенозно внесување на доза од 1 mg/kg, алендронатот привремено се дистрибуира во меките ткива, но потоа брзо се редистрибуира во коските или се излачува преку урината. Средната вредност на steady-state волуменот на дистрибуција, особено во коските изнесува најмалку 28 литри кај луѓето. Концентрациите на алендронат во плазмата после терапевтски орални дози се премногу ниски за аналитичко детектирање ($<5 \text{ ng/ml}$). Протеинското врзување во плазмата кај луѓето изнесува приближно 78%.

Биотрансформација

Не постојат докази за метаболизирање на алендронатот кај луѓето или животните.

Елиминација

После давање на единечна интравенска доза од $[^{14}\text{C}]$ алендронат, приближно 50% од радиоактивноста се излачува преку урината во тек на 72 часа, додека во фецесот се открива сосема мала или никаква радијација. После единечна интравенска доза од 10 mg, реналниот клиренс на алендронат беше 71 ml/min, а системскиот клиренс не беше повисок од 200 ml/min. Плазма концентрациите опаднаа за повеќе од 95% во период од 6 часа после интравенската апликација. Терминалниот полуживот кај луѓето се проценува дека надминува десет години, што укажува на ослободување на алендронат од скелетот. Алендронатот не се екскретира преку киселите или базните транспортни системи на бубрезите кај стаорците, па затоа не се очекува дека би имал влијание врз екскрецијата на други лекови од страна на овие системи кај луѓето.



Холекалциферол

Апсорпција

Кај здрави возрасни субјекти (машки и женски), по давањето на FOSAVANCE 70 mg/5600 ИЕ после целовечерен пост и два часа пред оброк, просечната област под кривата серум-концентрација-време ($AUC_{0-80 \text{ hrs}}$) за витамин Д₃ (неприлагоден за нивоата на ендеген витамин Д₃) изнесуваше 490.2 ng · hr/ml. Просечните максимални концентрации на витамин Д₃ во серумот (C_{max}) изнесуваа 12.2 ng/ml и просечното време за постигнување на максимални концентрации во серумот (T_{max}) изнесуваше 10.6 часа. Биорасположивоста на 5600 ИЕ витамин Д₃ во FOSAVANCE е слична на 5600 ИЕ витамин Д₃ даден индивидуално.

Дистрибуција

По апсорпцијата, витамин Д₃ навлегува во крвта како дел од хиломикроните. Витаминот Д₃ брзо се дистрибуира во најголем дел до црниот дроб, каде се метаболизира во 25-хидроксивитамин Д₃, главната форма која служи за складирање. Помали количества се дистрибуираат во адипозните и мускулните ткива, и на овие места се складира како витамин Д₃ за подоцнежено ослободување во циркулацијата. Циркулирачкиот витамин Д₃ е врзан за протеинот кој служи за врзување со витаминот Д.

Биотрансформација

Преку хидроксилација во црниот дроб, витаминот Д₃ брзо се метаболизира во 25-хидроксивитамин Д₃, кој понатаму во бубрезите се метаболизира во 1,25 дихидроксивитамин Д₃, што е всушност биолошки активната форма. Дополнителна хидроксилација следува пред елиминацијата. Мал процент од витаминот Д₃ подлежи на глюкуронизација пред елиминацијата.

Елиминација

Кога радиоактивен витамин Д₃ беше даван на здрави субјекти, просечната екскреција на радиоактивноста преку уринарен пат после 48 часа изнесуваше 2,4%, додека просечната екскреција на радиоактивноста преку фецесот после 4 дена беше 4,9%. И во двата случаи, екскретираната радиоактивност беше речиси исклучиво во форма на метаболити на основниот производ. Просечниот полуживот на витамин Д₃ во серумот, после орална доза FOSAVANCE (70 mg/2800 ИЕ) изнесува приближно 24 часа.

Ренално нарушување

Претклиничките студии укажуваат дека алендронатот кој не е депониран во коските брзо се излачува преку урината. Не се утврдени докази за сатурација на коските кај животни после хронично дозирање со кумулативни интравенски дози во висина до 35 mg/kg. Иако не се достапни клинички податоци, сепак е веројатно дека како и во случајот со животните, елиминацијата на алендронат преку бубрезите ќе биде намалена кај пациентите со нарушена бубрежна функција. Поради тоа, може да се очекува одредено зголемено акумулирање на алендронат во коските кај пациентите со нарушена бубрежна функција (видете дел 4.2).

5.3 Претклинички податоци за безбедност

Не се извршени неклинички студии за комбинирањето на алендронат со холекалциферол.

Алендронат

Неклиничките податоци од конвенционалните студии за фармаколошката безбедност, токсичноста на повторуваните дози, генотоксичноста и карциногениот потенцијал не укажуваат на посебни опасности за луѓето. Студиите кај стаорци покажаа дека лекувањето со алендронат за време на бременост е поврзано со тешкотии при породувањето, што пак се поврзува со хипокалцемија. Во текот на студиите кај стаорците на кои им беа давани високи дози беше забележана зголемена инциденца на некомплетна фетална осификација. Релевантноста кај луѓето не е позната.



Холекациферол

Во текот на студиите кај животни забележана е репродуктивна токсичност, при дози многу повисоки од терапевтскиот опсег на дози што се употребува кај луѓето.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на експииенси

Микрокристална целулоза (E460), анхидридна лактоза, триглицериди со среден ланец, желатин, натриум кроскармелоза, сахароза, колоиден силициум диоксид, магнезиум стеарат (E572), бутилхидрокситолуен (E321), модифициран скроб (пченка), натриум алуминиум силикат (E554)

6.2 Некомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

18 месеци

6.4 Посебни мерки на претпазливост за чување

Да се чува во оригиналното блистер пакување со цел да се заштити од влага и светлина.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Пакување со затворени алуминиумски блистери, во картон, кои содржат 4 таблети.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување

Нема посебни напомени.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Претставништво ШЕРИНГ ПЛАУ ЦЕНТРАЛ ИСТ АГ – Скопје
Ул. Даме Груев бр. 28, 5-ти кат, Скопје, Р.Македонија, тел 02 3217 268

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЈАТА ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на прво одобрение: 28. Мај 2009
Датум на последна обнова:

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април 2017

