

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

COVED 70 mg/2.800 IU δισκία

COVED 70 mg/5.600 IU δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

COVED 70 mg/2.800 IU δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 70 mg αλενδρονικού οξέος (ως τριϋδρικό νάτριο) και 70 μικρογραμμάρια (2.800 IU) χοληκαλσιφερόλης (βιταμίνη D₃).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει έως 90 mg λακτόζης (ως άνυδρη λακτόζη) και 13,7 mg σακχαρόζης.

COVED 70 mg/5.600 IU δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 70 mg αλενδρονικού οξέος (ως τριϋδρικό νάτριο) και 140 μικρογραμμάρια (5.600 IU) χοληκαλσιφερόλης (βιταμίνη D₃).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει έως 4,48 mg μερικώς υδρογονωμένου ελαίου σόγιας, έως 59,14 mg λακτόζης (ως άνυδρη λακτόζη) και έως 21,45 mg σακχαρόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

COVED 70 mg/2.800 IU δισκία

Επιμήκους σχήματος, λευκά ως υπόλευκα, αμφίκυρτα δισκία, με χαραγμένο το 2800 στη μία πλευρά, 12,3±0,2 mm σε μήκος και 6,5±0,2 mm σε πλάτος.

COVED 70 mg/5.600 IU δισκία

Τροποποιημένα σε σχήμα ορθογωνίου, λευκά ως υπόλευκα δισκία, με χαραγμένο το 5600 στη μία πλευρά, 11,4±0,2 mm σε μήκος και 7,2±0,2 mm σε πλάτος.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το COVED ενδείκνυται για τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης σε γυναίκες που βρίσκονται σε κίνδυνο ανεπάρκειας βιταμίνης D. Μειώνει τον κίνδυνο των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

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

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι σε περίπτωση που παραλείψουν να λάβουν μια δόση COVED πρέπει να λάβουν ένα δισκίο το πρωί αφότου το θυμηθούν. Δεν πρέπει να λάβουν δύο δισκία την ίδια ημέρα, αλλά πρέπει να επιστρέψουν στο πρόγραμμα λήψης ενός δισκίου μια φορά

την εβδομάδα, την ημέρα της επιλογής τους όπως είχε προγραμματιστεί αρχικά.

Λόγω της φύσης της εξέλιξης της νόσου κατά την οστεοπόρωση, το COVED έχει σχεδιαστεί για μακροχρόνια χορήγηση.

Η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά για την οστεοπόρωση δεν έχει τεκμηριωθεί. Η ανάγκη για συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεκτιμάται περιοδικά με βάση τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους του COVED για κάθε ασθενή ξεχωριστά, ιδιαίτερα μετά από 5 ή περισσότερα χρόνια χρήσης.

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν συμπληρωματική ποσότητα ασβεστίου, εφόσον η πρόσληψη από το διαιτολόγιό τους δεν είναι επαρκής (βλ. παράγραφο 4.4). Η επιπρόσθετη συμπληρωματική ποσότητα βιταμίνης D πρέπει να εξεταστεί σε προσωπική βάση, λαμβάνοντας υπόψη οποιαδήποτε λήψη βιταμίνης D από βιταμίνες και διαιτητικά συμπληρώματα.

COVED 70 mg/2.800 IU δισκία

Δεν έχει μελετηθεί η ισοδυναμία πρόσληψης 2.800 IU βιταμίνης D₃ μία φορά την εβδομάδα από το COVED με την ημερήσια δοσολογία 400 IU βιταμίνης D.

COVED 70 mg/5.600 IU δισκία

Δεν έχει μελετηθεί η ισοδυναμία πρόσληψης 5.600 IU βιταμίνης D₃ μία φορά την εβδομάδα από το COVED με την ημερήσια δοσολογία 800 IU βιταμίνης D.

Ηλικιωμένοι

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Το COVED δεν συνιστάται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία όπου η κάθαρση κρεατινίνης είναι μικρότερη από 35 mL/min, λόγω έλλειψης εμπειρίας. Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη από 35 mL/min.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του COVED σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών, επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον συνδυασμό αλενδρονικού οξέος/χοληκαλσιφερόλης. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με το αλενδρονικό οξύ στον παιδιατρικό πληθυσμό περιγράφονται στην παράγραφο 5.1.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Για να επιτραπεί η επαρκής απορρόφηση της αλενδρονάτης:

Το COVED πρέπει να λαμβάνεται με νερό μόνο (όχι μεταλλικό νερό), τουλάχιστον 30 λεπτά πριν το πρώτο γεύμα, ρόφημα ή φαρμακευτικό προϊόν (συμπεριλαμβανομένων των αντιόξινων, των συμπληρωμάτων ασβεστίου και των βιταμινών) της ημέρας. Άλλα ποτά (συμπεριλαμβανομένου του μεταλλικού νερού), τροφές και ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να μειώσουν την απορρόφηση της αλενδρονάτης (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

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

- Το COVED πρέπει καταπίνεται μόνο αφότου σηκωθείτε από το κρεβάτι με ένα γεμάτο ποτήρι νερό (όχι λιγότερο από 200 mL).
- Οι ασθενείς πρέπει μόνο να καταπίνουν ολόκληρο το COVED. Οι ασθενείς δεν πρέπει να θρυμματίζουν ή να μασούν το δισκίο ή να το αφήνουν να διαλυθεί μέσα στο στόμα τους, επειδή είναι δυνατόν να εμφανιστεί στοματοφαρυγγική εξέλκωση.
- Οι ασθενείς δεν πρέπει να ξαπλώνουν για 30 λεπτά τουλάχιστον μετά τη λήψη του COVED και έως μετά το πρώτο γεύμα της ημέρας.
- Το COVED δεν πρέπει να λαμβάνεται κατά την κατάκλιση ή πριν σηκωθείτε το πρωί από το κρεβάτι.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Διαταραχές του οισοφάγου και άλλοι παράγοντες που προκαλούν επιβράδυνση της κένωσης του οισοφάγου, όπως στένωση ή αχαλασία.
- Αδυναμία της ασθενούς να παραμένει όρθια ή να καθίσει με όρθια την πλάτη για τουλάχιστον 30 λεπτά.
- Υπασβεσταιμία.
- Αλλεργία στο φιστίκι ή στη σόγια (μόνο για το COVED 70 mg/5.600 IU δισκία).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αλενδρονάτη

Ανεπιθύμητες ενέργειες του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος

Η αλενδρονάτη μπορεί να προκαλέσει τοπικό ερεθισμό του βλεννογόνου του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος. Λόγω της πιθανότητας επιδείνωσης της υποκείμενης νόσου, θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγείται η αλενδρονάτη σε ασθενείς με ενεργά προβλήματα από το ανώτερο γαστρεντερικό, όπως δυσφαγία, οισοφαγική νόσο, γαστρίτιδα, δωδεκαδακτυλίτιδα, έλκη ή με πρόσφατο ιστορικό (εντός του προηγούμενου έτους) μείζονος πάθησης του γαστρεντερικού, όπως πεπτικό έλκος ή ενεργό γαστρεντερική αιμορραγία ή χειρουργική επέμβαση του ανώτερου γαστρεντερικού τμήματος εκτός από την πυλωροπλαστική (βλ. παράγραφο 4.3). Σε ασθενείς με γνωστό οισοφάγο Barrett, οι γιατροί που συνταγογραφούν το φάρμακο, θα πρέπει να εξετάζουν τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους της αλενδρονάτης σε εξατομικευμένη βάση για κάθε ασθενή.

Αντιδράσεις από τον οισοφάγο (μερικές φορές σοβαρές που απαιτούν εισαγωγή στο νοσοκομείο), όπως οισοφαγίτιδα, οισοφαγικά έλκη και οισοφαγικές διαβρώσεις, σπάνια ακολουθούμενες από οισοφαγική στένωση, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αλενδρονάτη. Οι γιατροί γι' αυτό πρέπει να είναι σε εγρήγορση για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν πιθανή οισοφαγική αντίδραση και οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να διακόπτουν την αλενδρονάτη και να ζητούν ιατρική συμβουλή αν παρουσιάσουν συμπτώματα οισοφαγικού ερεθισμού, όπως δυσφαγία, άλγος κατά την κατάποση ή οπισθοστερνικό άλγος, εμφάνιση ή επιδείνωση του οπισθοστερνικού καύσου (βλ. παράγραφο 4.8).

Ο κίνδυνος για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στον οισοφάγο εμφανίζεται αυξημένος σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν αλενδρονάτη σύμφωνα με τον ενδεδειγμένο τρόπο και/ή συνεχίζουν να λαμβάνουν αλενδρονάτη αφού έχουν εμφανίσει συμπτώματα ενδεικτικά για οισοφαγικό ερεθισμό. Είναι πολύ σημαντικό οι ασθενείς να λαμβάνουν πλήρεις και κατανοητές οδηγίες για τον τρόπο χορήγησης του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι αν δεν ακολουθούν αυτές τις οδηγίες, μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος

πρόκλησης προβλημάτων από τον οισοφάγο.

Παρόλο που δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος κατά τη διάρκεια εκτεταμένων κλινικών μελετών με αλενδρονάτη, έχουν γίνει σπάνια αναφορές (μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου) για γαστρικά και δωδεκαδακτυλικά έλκη, μερικά εκ των οποίων ήταν σοβαρά και με επιπλοκές (βλ. παράγραφο 4.8).

Οστεονέκρωση της γνάθου

Έχει αναφερθεί οστεονέκρωση της γνάθου που σχετίζεται γενικά με την εξαγωγή οδόντων και/ή με τοπική λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης της οστεομυελίτιδας) σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν θεραπευτικά σχήματα τα οποία συμπεριλαμβάνουν πρωτίστως την ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς λάμβαναν επίσης χημειοθεραπεία και κορτικοστεροειδή. Οστεονέκρωση της γνάθου έχει, επίσης, αναφερθεί σε ασθενείς με οστεοπόρωση που λαμβάνουν από το στόμα χορηγούμενα δισφωσφονικά.

Οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εξατομικευμένη αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης οστεονέκρωσης της γνάθου:

- η περιεκτικότητα του διφωσφονικού (η μεγαλύτερη για το ζολενδρονικό οξύ), η οδός χορήγησης (βλ. παραπάνω) και η αθροιστική δόση
- καρκίνος, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, κορτικοστεροειδή, αναστολείς αγγειογένεσης, κάπνισμα
- ιστορικό οδοντικής νόσου, μη ικανοποιητική στοματική υγιεινή, περιοδοντική νόσος, επεμβατικοί οδοντιατρικοί χειρισμοί και κακώς τοποθετημένες οδοντοστοιχίες

Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο οδοντιατρικής εξέτασης με κατάλληλη προληπτική οδοντιατρική παρέμβαση πριν από τη θεραπεία με διφωσφονικά χορηγούμενα από το στόμα σε ασθενείς με μη ικανοποιητική στοματική υγιεινή.

Όταν αυτοί οι ασθενείς βρίσκονται σε θεραπεία, θα πρέπει να αποφεύγονται, εάν είναι δυνατόν, επεμβατικοί οδοντιατρικοί χειρισμοί. Στους ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν οστεονέκρωση της γνάθου, ενώ λάμβαναν θεραπεία με διφωσφονικά, η οδοντιατρική επέμβαση μπορεί να επιδεινώσει την κατάσταση. Για τους ασθενείς στους οποίους απαιτούνται οδοντιατρικές εργασίες, δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία, τα οποία να υποστηρίζουν εάν η διακοπή της θεραπείας με διφωσφονικά μειώνει τον κίνδυνο οστεονέκρωσης της γνάθου. Η κλινική αξιολόγηση από τον θεράποντα ιατρό θα οδηγήσει στο θεραπευτικό σχήμα για κάθε ασθενή, το οποίο βασίζεται στην εξατομικευμένη αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου.

Κατά τη διάρκεια θεραπείας με διφωσφονικά, όλοι οι ασθενείς πρέπει να προτρέπονται στο να διατηρούν καλή στοματική υγιεινή, να κάνουν οδοντιατρικούς ελέγχους ρουτίνας και να αναφέρουν οποιαδήποτε συμπτώματα στο στόμα όπως οδοντική νοσηρότητα, άλγος ή οίδημα.

Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου

Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου αναφέρθηκε με τη χρήση διφωσφονικών αλάτων, κυρίως σε περιπτώσεις μακροχρόνιας θεραπείας. Στους πιθανούς παράγοντες κινδύνου οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου περιλαμβάνονται η χρήση στεροειδών και η χημειοθεραπεία ή/και τοπικοί παράγοντες κινδύνου όπως κάποια λοίμωξη ή τραυματισμός. Σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά άλατα και παρουσιάζουν συμπτώματα στο αυτί όπως πόνο ή έκκριση ή χρόνιες λοιμώξεις του αυτιού, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου.

Μυοσκελετικός πόνος

Έχει αναφερθεί πόνος στα οστά, την άρθρωση και/ή μυϊκός πόνος σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά. Σύμφωνα με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, σπανίως τα συμπτώματα αυτά ήταν σοβαρά και /ή καθιστούσαν τον ασθενή ανίκανο (βλ. παράγραφο 4.8).

Το χρονικό διάστημα ως την εμφάνιση των συμπτωμάτων ποικίλλει από μία ημέρα ως μερικούς μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Οι περισσότεροι ασθενείς ανακουφίστηκαν από τα συμπτώματα με τη διακοπή της θεραπείας. Μια υποομάδα είχε επανεμφάνιση των συμπτωμάτων με την εκ νέου χορήγηση του ιδίου φαρμακευτικού προϊόντος ή άλλων διφωσφονικών.

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου έχουν αναφερθεί με θεραπεία με διφωσφονικά, κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία για την οστεοπόρωση. Αυτά τα εγκάρσια ή μικρά λοξά κατάγματα μπορούν να συμβούν οπουδήποτε κατά μήκος του μηριαίου οστού, από ακριβώς κάτω από τον ελάσσινα τροχαντήρα μέχρι και ακριβώς επάνω από το υπερκονδύλιο κύρτωμα. Αυτά τα κατάγματα συμβαίνουν μετά από μικρό ή καθόλου τραυματισμό και μερικοί ασθενείς βιώνουν πόνο στον μηρό ή στη βουβωνική χώρα που συνδέεται συχνά με απεικονιστικά ευρήματα των καταγμάτων κόπωσης, εβδομάδες ή και μήνες πριν παρουσιάσουν πλήρες κάταγμα μηριαίου. Τα κατάγματα είναι συχνά αμφοτερόπλευρα, ως εκ τούτου το αντίπλευρο μηριαίο οστό πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς που έλαβαν διφωσφονικά και που έχουν υποστεί κάταγμα του μηριαίου άξονα. Πτωχή επούλωση των καταγμάτων αυτών έχει, επίσης, αναφερθεί. Η διακοπή της θεραπείας με διφωσφονικά σε ασθενείς που υπάρχει υποψία ότι έχουν άτυπο κάταγμα μηριαίου θα πρέπει να εκτιμηθεί εν αναμονή της αξιολόγησης του ασθενούς, με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά, οι ασθενείς πρέπει να ευαισθητοποιούνται ώστε να αναφέρουν οποιονδήποτε πόνο στον μηρό, στο ισχίο ή στη βουβωνική χώρα και κάθε ασθενής που παρουσιάζει αυτά τα συμπτώματα πρέπει να αξιολογείται για ατελές κάταγμα του μηριαίου.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το COVED δεν συνιστάται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία όπου η κάθαρση κρεατινίνης είναι μικρότερη από 35 mL/min (βλ. παράγραφο 4.2).

Μεταβολισμός του οστού και των μεταλλικών στοιχείων

Πρέπει να εξετάζονται αιτίες εμφάνισης οστεοπόρωσης εκτός της έλλειψης οιστρογόνων και της προχωρημένης ηλικίας.

Η υπασβεσταιμία θα πρέπει να αντιμετωπιστεί πριν την έναρξη της θεραπείας με COVED (βλ. παράγραφο 4.3). Άλλες διαταραχές που επηρεάζουν τον μεταβολισμό μεταλλικών στοιχείων (όπως η έλλειψη βιταμίνης D και ο υποπαραθυρεοειδισμός) θα πρέπει, επίσης, να θεραπεύονται αποτελεσματικά πριν από την έναρξη αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος. Η ποσότητα βιταμίνης D που περιέχεται στο COVED δεν είναι κατάλληλη για τη διόρθωση της ανεπάρκειας της βιταμίνης D. Σε ασθενείς με αυτές τις καταστάσεις, θα πρέπει να ελέγχονται το ασβέστιο του ορού και τα συμπτώματα υπασβεσταιμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με COVED.

Εξαιτίας των θετικών επιδράσεων της αλενδρονάτης στην αύξηση της επιμετάλλωσης του οστού, μπορεί να εμφανιστούν μειώσεις ασβεστίου και φωσφόρου στον ορό, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή, στους οποίους η απορρόφηση ασβεστίου μπορεί να είναι μειωμένη. Αυτές είναι συχνά μικρές και ασυμπτωματικές. Ωστόσο, έχουν γίνει σπάνια αναφορές συμπτωματικής υπασβεσταιμίας, οι οποίες περιστασιακά μπορεί να ήταν σοβαρές και συχνά παρουσιάστηκαν σε ασθενείς με προδιαθεσικές καταστάσεις (π.χ. υποπαραθυρεοειδισμό, έλλειψη βιταμίνης D και δυσαπορρόφηση ασβεστίου) (βλ. παράγραφο 4.8).

Χοληκαλσιφερόλη

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

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

Εκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη και σακχαρόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη και τη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης, δυσαπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σουκράσης-

ισομαλτάσης, δεν πρέπει να λάβουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλενδρονάτη

Όταν λαμβάνονται κατά τον ίδιο χρόνο τροφές και ροφήματα (συμπεριλαμβανομένου του μεταλλικού νερού), συμπληρώματα ασβεστίου, αντιόξινα και ορισμένα από του στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, πιθανόν να επηρεάζουν την απορρόφηση της αλενδρονάτης. Γι' αυτό, μετά τη λήψη της αλενδρονάτης, οι ασθενείς θα πρέπει να περιμένουν τουλάχιστον 30 λεπτά πριν λάβουν οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό προϊόν από το στόμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Επειδή η χρήση των Μη Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών Φαρμάκων (ΜΣΑΦ) σχετίζεται με γαστρεντερικό ερεθισμό, συνιστάται προσοχή κατά την ταυτόχρονη λήψη με αλενδρονάτη.

Χοληκαλσιφερόλη

Το προϊόν *olestra*, το ορυκτέλαιο και η ορλιστάτη και ενώσεις που δεσμεύουν το χολικό οξύ (π.χ. χολεστυραμίνη, κολεστιπόλη) μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την απορρόφηση της βιταμίνης D. Αντισπασμωδικά, σιμετιδίνη και θειαζίδες μπορεί να αυξήσουν τον καταβολισμό της βιταμίνης D. Επιπλέον συμπληρώματα βιταμίνης D μπορεί να εξεταστούν σε ατομική βάση.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

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

Κύηση

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

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν η αλενδρονάτη/οι μεταβολίτες εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογνίδια/βρέφη. Η χοληκαλσιφερόλη και κάποιοι από τους ενεργούς μεταβολίτες της εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Το COVED δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Οι διφωσφονικές ενώσεις ενσωματώνονται στη θεμέλια ουσία του οστού, από όπου απελευθερώνονται σταδιακά σε ένα διάστημα ετών. Το ποσοστό των διφωσφονικών που ενσωματώνονται στο οστό των ενηλίκων, και ως εκ τούτου το διαθέσιμο ποσοστό προς απελευθέρωση στη συστηματική κυκλοφορία, είναι άμεσα σχετιζόμενο με τη δόση και τη διάρκεια της χρήσης των διφωσφονικών (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο για το έμβρυο στον άνθρωπο. Ωστόσο, υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος για εμβρυϊκή βλάβη, κυρίως σκελετική, εάν μία γυναίκα καταστεί έγκυος μετά την ολοκλήρωση ενός κύκλου θεραπείας με διφωσφονικά. Η επίδραση των παραμέτρων, όπως ο χρόνος μεταξύ της διακοπής της θεραπείας με διφωσφονικά έως τη σύλληψη, το συγκεκριμένο διφωσφονικό που χρησιμοποιείται και η οδός χορήγησης (ενδοφλέβια έναντι αυτού που χορηγείται από το στόμα) σχετικά με τον κίνδυνο δεν έχει μελετηθεί.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το COVID δεν έχει καθόλου ή έχει ελάχιστη άμεση επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες (για παράδειγμα θολή όραση, ζάλη και έντονο μυϊκό πόνο ή πόνο της άρθρωσης (βλ. παράγραφο 4.8) οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί πιο συχνά είναι ανεπιθύμητες ενέργειες του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος που συμπεριλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, οισοφαγικό έλκος, δυσφαγία, κοιλιακή διάταση και παλινδρόμηση οξέος (> 1%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

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

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

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

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης και του αγγειοιδήματος
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Σπάνιες	συμπτωματική υπασβεστιαμία, συχνά σε συσχέτισμό με προδιαθεσικές καταστάσεις [§]
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	κεφαλαλγία, ζάλη [†]
	Όχι συχνές	δυσγευσία [†]
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	φλεγμονή οφθαλμού (ραγοειδίτιδα, σκληρίτιδα ή επισκληρίτιδα)
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές	ίλιγγος [†]
	Πολύ σπάνιες	οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου (ανεπιθύμητη ενέργεια των διφωσφονικών αλάτων)
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, μετεωρισμός, οισοφαγικό έλκος*, δυσφαγία*, διάταση κοιλίας, παλινδρόμηση οξέος
	Όχι συχνές	ναυτία, έμετος, γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα*, διαβρώσεις του οισοφάγου*, μέλαινα [†]

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
	Σπάνιες	οισοφαγική στένωση*, στοματοφαρυγγική εξέλκωση*, ΔΕΑ (διάτρηση, έλκη, αιμορραγία) ανώτερου γαστρεντερικού [§]
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	αλωπεκία [†] , κνησμός [†]
	Όχι συχνές	εξάνθημα, ερύθημα
	Σπάνιες	εξάνθημα με φωτοευαισθησία, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης [‡]
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	μυοσκελετικός (οστού, μυός ή άρθρωσης) πόνος, ο οποίος μερικές φορές είναι έντονος ^{†§}
	Συχνές	οίδημα άρθρωσης [†]
	Σπάνιες	οστεονέκρωση της γνάθου ^{†§} , άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου (ανεπιθύμητη ενέργεια της κατηγορίας των διφωσφονικών)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	εξασθένιση [†] , περιφερικό οίδημα [†]
	Όχι συχνές	παροδικά συμπτώματα όπως αυτά της απόκρισης οξείας φάσης (μυαλγία, αδιαθεσία και σπάνια πυρετός), τυπικά σε συσχέτιση με την έναρξη της θεραπείας [†]
[§] Βλ. παράγραφο 4.4. [†] Η συχνότητα στις Κλινικές μελέτες ήταν παρόμοια στην ομάδα με το φαρμακευτικό προϊόν και στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο. [*] Βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4. [‡] Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια ταυτοποιήθηκε μέσω της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία. Η συχνότητα ως σπάνια εκτιμήθηκε βάσει των σχετικών κλινικών δοκιμών.		

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων.

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Αλενδρονάτη

Συμπτώματα

Υπασβεσταιμία, υποφωσφαταιμία και ανεπιθύμητες αντιδράσεις από το ανώτερο γαστρεντερικό, όπως στομαχική ενόχληση, οπισθοστερνικός καύσος, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα ή έλκος, μπορεί να προκληθούν από υπερβολική από του στόματος λήψη.

Θεραπεία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες ειδικές πληροφορίες σχετικά με τη θεραπεία της υπερδοσολογίας με αλενδρονάτη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με COVED θα πρέπει να χορηγείται γάλα ή αντιόξινα ώστε να δεσμευθεί η αλενδρονάτη. Λόγω του κινδύνου οισοφαγικού ερεθισμού, θα πρέπει να αποφεύγεται πρόκληση εμέτου και η ασθενής θα πρέπει να παραμένει σε όρθια στάση.

Χοληκαλσιφερόλη

Η τοξικότητα της βιταμίνης D δεν έχει τεκμηριωθεί κατά τη διάρκεια χρόνιας θεραπείας σε γενικά υγιείς ενήλικες με δοσολογία μικρότερη από 10.000 IU/ημέρα. Σε μία κλινική μελέτη υγιών ενηλίκων μία ημερήσια δοσολογία 4.000 IU βιταμίνης D₃ έως και πέντε μήνες δεν σχετίστηκε με υπερασβεστουρία ή με υπερασβεστιαμία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

Αλενδρονάτη

Η νατριούχος αλενδρονάτη είναι ένα διφωσφονικό, το οποίο εμποδίζει την οστική απορρόφηση στους οστεοκλάστες χωρίς να έχει άμεση επίδραση στον σχηματισμό του οστού. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει επιλεκτική εντόπιση της αλενδρονάτης στις θέσεις ενεργού απορρόφησης. Η δράση των οστεοκλαστών εμποδίζεται, όμως η προσέλκυση ή προσκόλληση των οστεοκλαστών δεν επηρεάζεται. Το οστό που σχηματίστηκε κατά τη θεραπεία με αλενδρονάτη, έχει φυσιολογική ποιότητα.

Χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D₃)

Η βιταμίνη D₃ παράγεται στο δέρμα με τη μετατροπή της 7-δεϋδροχοληστερόλης σε βιταμίνη D₃ μέσω της υπεριώδους ακτινοβολίας. Σε περίπτωση μη επαρκούς έκθεσης στον ήλιο, η βιταμίνη D₃ είναι απαραίτητο προϊόν διατροφής. Η βιταμίνη D₃ μετατρέπεται σε 25-υδροξυβιταμίνη D₃ στο ήπαρ και αποθηκεύεται έως ότου χρησιμοποιηθεί. Η μετατροπή της στα νεφρά στην ενεργό ορμόνη 1,25-διυδροξυβιταμίνη D₃ (καλσιτριόλη), που κινητοποιεί το ασβέστιο, ρυθμίζεται άμεσα. Η κύρια δράση της 1,25-υδροξυβιταμίνης D₃ είναι να αυξάνει την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου και του φωσφόρου, καθώς και να ρυθμίζει το ασβέστιο του ορού, τη νεφρική απέκκριση του ασβεστίου και του φωσφόρου, τον σχηματισμό του οστού και την απορρόφηση του οστού.

Η βιταμίνη D₃ απαιτείται για το φυσιολογικό σχηματισμό του οστού. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D₃ εμφανίζεται, όταν τόσο η έκθεση στο ηλιακό φως όσο και η λήψη μέσω της διατροφής είναι ανεπαρκής. Η ανεπάρκεια συσχετίζεται με αρνητικό ισοζύγιο του ασβεστίου, απώλεια οστού και αυξημένο κίνδυνο σκελετικού κατάγματος. Σε σοβαρές καταστάσεις, η ανεπάρκεια οδήγησε σε δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, υποφωσφαταιμία, μυϊκή αδυναμία των εγγύς μυών και οστεομαλακία, που αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο των πτώσεων και καταγμάτων σε άτομα με οστεοπόρωση. Η συμπληρωματική ποσότητα βιταμίνης D μειώνει αυτούς τους κινδύνους και τις συνέπειές τους.

Η οστεοπόρωση προσδιορίζεται ως οστική πυκνότητα (BMD) της σπονδυλικής στήλης ή του ισχίου κατά 2,5 τυπικές αποκλίσεις (SD) κάτω από τον μέσο όρο φυσιολογικών νέων ατόμων ή ως ένα προηγούμενο κάταγμα ευπάθειας, ανεξάρτητα από την BMD.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μελέτες αλενδρονάτης/χοληκαλσιφερόλης

Η επίδραση της μειωμένης δόσης αλενδρονάτης/χοληκαλσιφερόλης (70 mg αλενδρονάτης/ 2.800 IU βιταμίνης D₃) στο επίπεδο της βιταμίνης D έχει δείχθει σε μία πολυεθνική μελέτη 15 εβδομάδων, όπου εισήχθησαν 682 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση (25-υδροξυβιταμίνη D στον ορό κατά την έναρξη: μέση τιμή 56 nmol/L [22,3 ng/mL], εύρος 22,5-225 nmol/L [9-90 ng/mL]). Οι ασθενείς έλαβαν τη μικρότερη δοσολογία (70 mg/2.800 IU) αλενδρονάτης/χοληκαλσιφερόλης (n=350) ή αλενδρονάτη 70 mg (n=332) μία φορά την εβδομάδα. Επιπλέον συμπληρώματα βιταμίνης D είχαν απαγορευθεί. Μετά από 15 εβδομάδες θεραπείας, οι μέσες τιμές της 25-υδροξυβιταμίνης D στον ορό ήταν σημαντικά μεγαλύτερες (26%) στην ομάδα με 70 mg/2.800 IU αλενδρονάτης/χοληκαλσιφερόλης (56 nmol/L [23 ng/mL]) από ό,τι στην ομάδα με αλενδρονάτη μόνο (46 nmol/L [18,2 ng/mL]). Το ποσοστό των ασθενών με ανεπάρκεια βιταμίνης D (τιμές της 25-υδροξυβιταμίνης D στον ορό < 37,5 nmol/L [< 15 ng/mL]) ήταν σημαντικά μειωμένο κατά 62,5% με αλενδρονάτη/χοληκαλσιφερόλη (70 mg/2.800 IU) έναντι αλενδρονάτης μόνο (12% έναντι 32%, αντίστοιχα) κατά τη διάρκεια της εβδομάδας 15. Το ποσοστό των ασθενών με ανεπάρκεια βιταμίνης D (τιμές της 25-υδροξυβιταμίνης D στον ορό < 22,5 nmol/L [< 9 ng/mL]) μειώθηκε σημαντικά κατά 92% με αλενδρονάτη/χοληκαλσιφερόλη (70 mg/2.800 IU) έναντι αλενδρονάτης μόνο (1% έναντι 13%, αντίστοιχα). Σ' αυτή τη μελέτη, οι μέσες τιμές της 25-υδροξυβιταμίνης D σε ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης D κατά την έναρξη της μελέτης (25-υδροξυβιταμίνη D 22,5 έως 37,5 nmol/L [9 έως < 15 ng/mL]) αυξήθηκαν από 30 nmol/L (12,1 ng/mL) σε 40 nmol/L (15,9 ng/mL) κατά την εβδομάδα 15 στην ομάδα αλενδρονάτη/χοληκαλσιφερόλη (70 mg/2.800 IU) (n=75) και μειώθηκαν από 30 nmol/L (12,0 ng/mL) κατά την έναρξη σε 26 nmol/L (10,4 ng/mL) κατά την εβδομάδα 15 στην ομάδα μόνο με αλενδρονάτη (n=70). Δεν υπήρξαν διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας στις μέσες τιμές του ασβεστίου και των φωσφορικών στον ορό ή του ασβεστίου των ούρων που μετρήθηκε σε 24 ώρες.

Η επίδραση της μειωμένης δόσης αλενδρονάτης/χοληκαλσιφερόλης (70 mg αλενδρονάτης/ 2.800 IU βιταμίνης D₃) μαζί με επιπρόσθετα 2.800 IU βιταμίνης D₃ σε ένα σύνολο 5.600 IU (η ποσότητα βιταμίνης D₃ στην υψηλότερη δόση αλενδρονάτης/χοληκαλσιφερόλης) μια φορά την εβδομάδα παρουσιάστηκε σε μια μελέτη επέκτασης 24 εβδομάδων στην οποία συμμετείχαν 619 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση. Οι ασθενείς στην ομάδα με βιταμίνη D₃ των 2.800 έλαβαν αλενδρονάτη/χοληκαλσιφερόλη (70 mg/2.800 IU) (n=299) και οι ασθενείς στην ομάδα με βιταμίνη D₃ των 5.600 έλαβαν αλενδρονάτη/χοληκαλσιφερόλη (70 mg/2.800 IU) και επιπλέον 2.800 IU βιταμίνης D₃ (n=309) μια φορά την εβδομάδα. Επιτράπηκε η χρήση επιπλέον συμπληρωμάτων βιταμίνης D. Μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας, τα μέσα επίπεδα ορού της 25-υδροξυβιταμίνης D ήταν αρκετά αυξημένα στην ομάδα με βιταμίνη D₃ των 5.600 (69 nmol/L [27,6 ng/mL]) σε σχέση με την ομάδα με βιταμίνη D₃ των 2.800 (64 nmol/L [25,5 ng/mL]). Το ποσοστό των ασθενών με ανεπάρκεια της βιταμίνης D ήταν 5,4% για την ομάδα με βιταμίνη D₃ των 2.800 έναντι του 3,2% για την ομάδα με βιταμίνη D₃ των 5.600 κατά το διάστημα επέκτασης των 24 εβδομάδων. Το ποσοστό των ασθενών με ανεπάρκεια της βιταμίνης D ήταν 0,3% στην ομάδα με βιταμίνη D₃ των 2.800, έναντι 0% για την ομάδα με βιταμίνη D₃ των 5.600. Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας στις μέσες τιμές ορού για το ασβέστιο, το φωσφορικό άλας ή το ασβέστιο ούρων 24ώρου. Το ποσοστό των ασθενών με υπερασβεστιουρία στο τέλος της επέκτασης των 24 εβδομάδων δεν διέφερε στατιστικά μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

Μελέτες αλενδρονάτης

Η θεραπευτική ισοδυναμία της αλενδρονάτης μία φορά την εβδομάδα 70 mg (n=519) και της αλενδρονάτης 10 mg ημερησίως (n=370) έχει δείχθει σε μια πολυκεντρική μελέτη ενός έτους σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση. Οι μέσες αυξήσεις από το αρχικό επίπεδο της BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης κατά το ένα έτος ήταν 5,1% (95% CI: 4,8-5,4%) στην ομάδα του εβδομαδιαίου δισκίου 70 mg και 5,4% (95% CI: 5,0-5,8%) στην ομάδα του ημερήσιου δισκίου 10 mg. Οι μέσες αυξήσεις της BMD ήταν 2,3% και 2,9% στον αυχένα του μηριαίου και 2,9% και 3,1% στο ολικό ισχίο για τις ομάδες των 70 mg εβδομαδιαίως και των 10 mg ημερησίως, αντίστοιχα. Οι δυο θεραπευτικές ομάδες ήταν, επίσης, παρόμοιες όσον αφορά στις αυξήσεις της BMD σε άλλα σημεία του σκελετού.

Οι επιδράσεις της αλενδρονάτης στην οστική μάζα και στη συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, εξετάστηκε σε δυο αρχικές μελέτες αποτελεσματικότητας (n=994) καθώς και στη μελέτη Fracture Intervention Trial (FIT: n=6.459).

Στις αρχικές μελέτες αποτελεσματικότητας, οι μέσες αυξήσεις της BMD με αλενδρονάτη 10 mg/ημέρα σχετικά με το placebo στα τρία χρόνια ήταν 8,8%, 5,9% και 7,8% στη σπονδυλική στήλη, στον αυχένα του μηριαίου και στον τροχαντήρα, αντιστοίχως. Η ολική BMD του σώματος, επίσης, αυξήθηκε σημαντικά. Υπήρξε μείωση κατά 48% (αλενδρονάτη 3,2% έναντι placebo 6,2%) στο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αλενδρονάτη και εμφάνισαν ένα ή περισσότερα σπονδυλικά κατάγματα σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν placebo. Κατά την επέκταση κατά δύο έτη αυτών των μελετών, η BMD στη σπονδυλική στήλη και τον τροχαντήρα συνέχισε να αυξάνεται και η BMD στον αυχένα του μηριαίου και στο συνολικό σώμα διατηρήθηκε.

Η FIT αποτελούνταν από δυο μελέτες ελεγχόμενες με placebo όπου χορηγήθηκε αλενδρονάτη ημερησίως (5 mg ημερησίως για δύο χρόνια και 10 mg ημερησίως είτε για έναν χρόνο ή για δύο επιπλέον χρόνια):

- FIT 1: Μία μελέτη διάρκειας τριών ετών με 2.027 ασθενείς οι οποίοι είχαν τουλάχιστον ένα οσφυϊκό (συμπιεστικό) κάταγμα πριν από τη μελέτη. Σ' αυτή τη μελέτη η αλενδρονάτη ημερησίως μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης ≥ 1 νέου σπονδυλικού κατάγματος κατά 47% (αλενδρονάτη 7,9% έναντι του placebo 15,0%). Επιπρόσθετα, μια στατιστικά σημαντική μείωση εμφανίστηκε στη συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων του ισχίου (1,1% έναντι 2,2%, μείωση κατά 51%).
- FIT 2: Μία μελέτη διάρκειας τεσσάρων ετών με 4.432 ασθενείς με χαμηλή οστική μάζα, αλλά χωρίς σπονδυλικό κάταγμα πριν από τη μελέτη. Σ' αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκε μία σημαντική διαφορά στην ανάλυση της υποομάδας των οστεοπορωτικών γυναικών (37% του γενικού πληθυσμού, που αντιστοιχεί στον παραπάνω αναφερθέντα προσδιορισμό της οστεοπόρωσης) ως προς τη συχνότητα των καταγμάτων ισχίου (αλενδρονάτη 1,0% έναντι placebo 2,2%, μείωση κατά 56%) και στη συχνότητα ≥ 1 σπονδυλικού κατάγματος (2,9% έναντι 5,8%, μείωση κατά 50%).

Ευρήματα εργαστηριακών ελέγχων

Σε κλινικές μελέτες, ασυμπτωματική, ήπια και παροδική μείωση των επιπέδων ασβεστίου και φωσφόρου στον ορό αίματος παρατηρήθηκε περίπου σε 18% και 10%, αντίστοιχα, των ασθενών που λάμβαναν αλενδρονάτη 10 mg/ημέρα έναντι περίπου σε 12% και 3% αυτών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, οι συχνότερες μειώσεις των επιπέδων του ασβεστίου στον ορό αίματος σε $< 8,0$ mg/dL (2,0 mmol/L) και του φωσφόρου στον ορό αίματος σε $\leq 2,0$ mg/dL (0,65 mmol/L) ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Αλενδρονάτη

Απορρόφηση

Σε σύγκριση με μια ενδοφλέβια δόση αναφοράς, η από του στόματος μέση βιοδιαθεσιμότητα της αλενδρονάτης σε γυναίκες ήταν 0,64% για δόσεις κυμαινόμενες από 5 έως 70 mg όταν τους

χορηγήθηκαν μετά από ολονύκτια νηστεία και δυο ώρες πριν το καθιερωμένο πρωινό γεύμα τους. Η βιοδιαθεσιμότητα μειώθηκε παρομοίως περίπου κατά 0,46% και 0,39%, όταν η αλενδρονάτη χορηγήθηκε μια ή μισή ώρα πριν το καθιερωμένο πρωινό.

Στις μελέτες οστεοπόρωσης, η αλενδρονάτη ήταν αποτελεσματική, όταν χορηγήθηκε τουλάχιστον 30 λεπτά πριν το πρώτο φαγητό ή ρόφημα της ημέρας.

Το συστατικό αλενδρονάτη στο δισκίο συνδυασμού COVED (70 mg/2.800 IU) και στο δισκίο συνδυασμού COVED (70 mg/ 5.600 IU) είναι βιοϊσοδύναμο με την αλενδρονάτη στο δισκίο των 70 mg.

Η βιοδιαθεσιμότητα ήταν αμελητέα όταν η αλενδρονάτη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με ή έως δυο ώρες μετά το καθιερωμένο πρωινό γεύμα. Ταυτόχρονη χορήγηση της αλενδρονάτης με καφέ ή χυμό πορτοκάλι μείωσε τη βιοδιαθεσιμότητα περίπου κατά 60%.

Σε υγιή άτομα, η χορήγηση πρεδνιζόνης από το στόμα (20 mg τρεις φορές ημερησίως για 5 ημέρες) δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντική αλλαγή στην από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της αλενδρονάτης (μέση αύξηση κυμαινόμενη από 20% έως 44%).

Κατανομή

Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι η αλενδρονάτη παροδικά κατανέμεται στους μαλακούς ιστούς μετά από χορήγηση 1 mg/kg ενδοφλέβια, αλλά ταχύτατα κατόπιν, ανακατανέμεται στα οστά ή απεκκρίνεται από τα ούρα. Ο μέσος όγκος κατανομής σταθερής κατάστασης, εκτός των οστών, είναι τουλάχιστον 28 L στον ανθρώπινο οργανισμό. Οι συγκεντρώσεις της αλενδρονάτης στο πλάσμα μετά από του στόματος χορηγούμενων θεραπευτικών δόσεων είναι πολύ χαμηλές για αναλυτική ανίχνευση (< 5 ng/mL). Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες στο ανθρώπινο πλάσμα είναι περίπου 78%.

Βιομετασχηματισμός

Δεν υπάρχει απόδειξη ότι η αλενδρονάτη μεταβολίζεται στα πειραματόζωα ή στον άνθρωπο.

Αποβολή

Μετά από μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση [¹⁴C]αλενδρονάτης, περίπου το 50% της ραδιενέργειας απεκκρίθηκε από τα ούρα μέσα σε 72 ώρες, ενώ ελάχιστη έως καθόλου ραδιενέργεια ανιχνεύθηκε στα κόπρανα. Μετά από μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 10 mg, η νεφρική κάθαρση της αλενδρονάτης ήταν 71 mL/min και η συστηματική κάθαρση δεν ξεπέρασε τα 200 mL/min. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μειώθηκαν περισσότερο από 95% μέσα στις έξι ώρες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής στον άνθρωπο θεωρείται ότι ξεπερνά τα δέκα χρόνια, αντανακλώντας την απελευθέρωση της αλενδρονάτης από τον σκελετό. Η αλενδρονάτη δεν απεκκρίνεται μέσω των όξινων ή βασικών συστημάτων μεταφοράς των νεφρών στους αρουραίους και γι' αυτό δεν αναμένεται να επηρεάζει την απέκκριση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων από τα συστήματα αυτά στον άνθρωπο.

Χοληκαλσιφερόλη

Απορρόφηση

Σε υγιή ενήλικα άτομα (άνδρες και γυναίκες) κατόπιν χορήγησης δισκίων αλενδρονάτης/χοληκαλσιφερόλης 70 mg/2.800 IU μετά από ολονύκτια νηστεία και δύο ώρες πριν το γεύμα, η κατά μέσο όρο περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου στον ορό (AUC_{0-120 hrs}) για τη βιταμίνη D₃ (μη αναπροσαρμοσμένη για τα επίπεδα της ενδογενούς βιταμίνης D₃) ήταν 296,4 ng×hr/mL. Η μέση μέγιστη τιμή της συγκέντρωσης στον ορό (C_{max}) της βιταμίνης D₃ ήταν 5,9 ng/mL και ο διάμεσος χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (T_{max}) ήταν 12 ώρες. Η βιοδιαθεσιμότητα των 2.800 IU βιταμίνης D₃ στην αλενδρονάτη/χοληκαλσιφερόλη είναι παρόμοια με αυτή των 2.800 IU βιταμίνης D₃ που χορηγήθηκε μόνη.

Σε υγιή ενήλικα άτομα (άνδρες και γυναίκες) κατόπιν χορήγησης αλενδρονάτης/χοληκαλσιφερόλης 70 mg/5.600 IU μετά από ολονύκτια νηστεία και δύο ώρες πριν το γεύμα, η κατά μέσο όρο περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου στον ορό ($AUC_{0-80 \text{ hrs}}$) για τη βιταμίνη D₃ (μη αναπροσαρμοσμένη για τα επίπεδα της ενδογενούς βιταμίνης D₃) ήταν 490,2 ng×hr/mL. Η μέση μέγιστη τιμή της συγκέντρωσης στον ορό ($C_{\max}$) της βιταμίνης D₃ ήταν 12,2 ng/mL, και ο διάμεσος χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση στον ορό ($T_{\max}$) ήταν 10,6 ώρες. Η βιοδιαθεσιμότητα των 5.600 IU βιταμίνης D₃ στην αλενδρονάτη/χοληκαλσιφερόλη είναι παρόμοια με αυτή των 5.600 IU βιταμίνης D₃ που χορηγήθηκε μόνη.

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

Η βιταμίνη D₃ μεταβολίζεται ταχέως μέσω υδροξυλίωσης στο ήπαρ σε 25-υδροξυβιταμίνη D₃ και ακολούθως δευτερογενώς μεταβολίζεται στους νεφρούς σε 1,25-διυδροξυβιταμίνη D₃, που αντιπροσωπεύει τη βιολογικά ενεργή μορφή. Περαιτέρω υδροξυλίωση πραγματοποιείται πριν την αποβολή. Ένα μικρό ποσοστό βιταμίνης D₃ υποβάλλεται σε γλυκουρονιδίωση πριν την αποβολή.

Αποβολή

Όταν χορηγήθηκε ραδιενεργός βιταμίνη D₃ σε υγιή άτομα, η μέση απέκκριση ραδιενέργειας μέσω των ούρων ήταν 2,4% μετά από 48 ώρες και η μέση απέκκριση της ραδιενέργειας με τα κόπρανα ήταν 4,9% μετά από 4 ημέρες. Και στις δύο περιπτώσεις, η ραδιενέργεια που απεκκρίθηκε ήταν σχεδόν αποκλειστικά ως μεταβολίτες του αρχικού. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της βιταμίνης D₃ στον ορό μετά την από του στόματος χορήγηση δόσης αλενδρονάτης/χοληκαλσιφερόλης (70 mg/2.800 IU) είναι περίπου 24 ώρες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι η αλενδρονάτη η οποία δεν αποθηκεύεται στα οστά απεκκρίνεται ταχέως από τα ούρα. Δεν υπάρχουν ενδείξεις κορεσμού της πρόσληψης από τα οστά μετά από χρόνια χορήγηση αθροιστικών ενδοφλέβιων δόσεων έως 35 mg/kg στα πειραματόζωα. Αν και δεν διατίθενται πληροφορίες από την κλινική πράξη, είναι πιθανόν ότι, όπως και στα πειραματόζωα, η απέκκριση της αλενδρονάτης μέσω των νεφρών θα είναι μειωμένη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Γι' αυτό, κάποια μεγαλύτερη συσσώρευση της αλενδρονάτης στα οστά μπορεί να αναμένεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν διεξαχθεί μη κλινικές μελέτες με τον συνδυασμό της αλενδρονάτης και της χοληκαλσιφερόλης.

Αλενδρονάτη

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

Χοληκαλσιφερόλη

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

COVED 70 mg/2.800 IU δισκία

Άνδρη λακτόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Νατριούχος διασταυρούμενη καρμελλόζη

Στεατικό μαγνήσιο

Εξευγενισμένο ηλιέλαιο

Βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο (E321)

Ζελατίνη

Σακχαρόζη

Άμυλο αραβοσίτου

Πυριτικό μαγνήσιο αργίλιο

COVED 70 mg/5.600 IU δισκία

Άνδρη λακτόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Νατριούχος διασταυρούμενη καρμελλόζη

Στεατικό μαγνήσιο

Υδρολυμένη βόειος ζελατίνη

Σακχαρόζη

Άμυλο αραβοσίτου

Μερικώς υδρογονωμένο έλαιο σόγιας

all-rac-α-Τοκοφερόλη

Διοξείδιο του πυριτίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική κυψέλη για να προστατεύεται από την υγρασία και το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Aluminium/Aluminium (PA/AL/PVC - Aluminium) κυψέλες αλουμινίου σε χάρτινο κουτί που περιέχουν 4 ή 12 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

IASIS PHARMA
Λ. Φυλής 137
13451 Καματερό, Ελλάδα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

COVED 70 mg/2.800 IU δισκία: 18115/28-02-2023
COVED 70 mg + 5.600 IU) δισκία: 31535/22/28-02-2023

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20-12-2017
Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας: 28-02-2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

HH/MM/EEEE