

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Alendronska kislina Lek 70 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 70 mg alendronske kisline (v obliki natrijevega trihidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložene tablete.

Bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako "ALN 70" na eni strani in s premerom približno 10 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Alendronska kislina Lek je indicirano za zdravljenje osteoporoze po menopavzi pri odraslih.

Alendronat zmanjšuje tveganje za zlom hrbtenice in kolka.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena 70 mg tableta enkrat na teden.

Optimalno trajanje zdravljenja osteoporoze z bisfosfonati ni bilo ugotovljeno. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja je treba redno ponovno ocenjevati na podlagi koristi in možnih tveganj alendronata za vsako bolnico posebej, zlasti po petih ali več letih uporabe.

Bolnice morajo dobivati kalcijeve nadomestke in vitamin D, če ju s hrano ne dobijo dovolj (glejte poglavje 4.4).

Starejši

V kliničnih preskušanjih niso ugotovili nobenih s starostjo povezanih razlik glede učinkovitosti ali varnosti uporabe alendronata. Pri starejših bolnicah zato odmerka ni potrebno prilagajati.

Ledvična okvara

Pri bolnicah, pri katerih očistek kreatinina znaša več kot 35 ml/min, odmerka ni potrebno prilagajati. Zaradi pomanjkanja izkušenj uporaba alendronata pri bolnicah z zmanjšanim delovanjem ledvic, pri katerih očistek kreatinina znaša manj kot 35 ml/min, ni priporočljiva.

Jetrna okvara

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrična populacija

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti pri stanjih, povezanih s pediatrično osteoporozo, uporaba natrijevega alendronata ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 18 let (glejte tudi poglavje 5.1).

Uporabe zdravila Alendronska kislina Lek pri zdravljenju osteoporoze, ki jo povzročajo glukokortikoidi, niso preučevali.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Da bi zagotovili zadostno absorpcijo alendronata

Zdravilo Alendronska kislina Lek je treba vzeti na prazen želodec, neposredno po tem, ko bolnica zjutraj vstane, samo z navadno vodo, najmanj 30 minut pred zaužitjem prvega dnevnega obroka hrane in pijače ali drugega zdravila. Druge pijače (vključno z mineralno vodo), hrana in nekatera zdravila lahko zmanjšajo absorpcijo alendronata (glejte poglavje 4.5).

Da bi pospešili prehod zdravila v želodec in na ta način zmanjšali tveganje za pojav lokalnega draženja/lokalnih neželenih učinkov in draženja požiralnika (glejte poglavje 4.4):

- Zdravilo Alendronska kislina Lek morajo bolnice vzeti zjutraj, ko vstanejo; pogoltniti ga morajo s polnim kozarcem vode (ne manj kot 200 ml).
- Tableto zdravila Alendronska kislina Lek je treba pogoltniti celo. Tablet se ne sme žvečiti, sesati, niti dopustiti, da bi se raztopile v ustih, ker obstaja nevarnost, da pride do razjed v ustih in žrelu.
- Bolnice se pred prvim dnevnim obrokom, ki ga morajo zaužiti najmanj 30 minut po tem, ko so vzele tableto, ne smejo uleči.
- Bolnice se še vsaj prvih 30 minut po tem, ko so vzele zdravilo Alendronska kislina Lek, ne smejo uleči.
- Zdravila Alendronska kislina Lek se ne sme vzeti zvečer pred spanjem ali zjutraj pred vstajanjem.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nenormalnosti požiralnika in drugi dejavniki, ki upočasnjujejo praznjenje požiralnika, kot sta striktura ali ahalazija.
- Nezmožnost, da bi bolnice stale ali sedele v vzravnem položaju najmanj 30 minut.
- Hipokalciemija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Neželeni učinki v zgornjem delu prebavnega trakta

Alendronat lahko povzroči lokalno draženje sluznice v zgornjem delu prebavnega trakta. Ker obstaja nevarnost, da bi se osnovna bolezen lahko še poslabšala, je potrebna previdnost, kadar se alendronat daje bolnicam s trenutno prisotnimi težavami v zgornjem delu prebavnega trakta, kot je na primer disfagija, obolenje požiralnika, vnetje želodca, vnetje dvanajstnika ali razjede, ali v primeru, da so pred kratkim (v obdobju zadnjega leta) imele hudo obolenje prebavil, kot na primer želodčno razjedo, aktivno krvavitev iz prebavil ali kirurški poseg (z izjemo piloroplastike) v zgornjem delu prebavnega trakta (glejte poglavje 4.3). Pri bolnicah z znanim Barrett-ovim požiralnikom se zdravilo predpisuje individualno, skladno z razmerjem med koristjo in možnim tveganjem.

Pri bolnicah, ki so se zdravile z alendronatom, so poročali o neželenih učinkih povezanih s požiralnikom (včasih so bili ti hudi in so zahtevali zdravljenje v bolnišnici), kot je na primer ezofagitis, razjede požiralnika ali erozije požiralnika, ki so v redkih primerih povzročile strikturo požiralnika. Zato mora biti zdravnik pozoren na kakršne koli znake in simptome, ki nakazujejo možne spremembe požiralnika. Bolnicam je treba naročiti, da z jemanjem alendronata prenehajo in poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki draženja požiralnika, kot so disfagija, bolečine pri požiranju, bolečine za prsnico, pojav zgage ali njeno poslabšanje.

Domneva se, da je tveganje za pojav resnih neželenih učinkov v požiralniku večje pri bolnicah, ki alendronata ne jemljejo pravilno, in/ali pri tistih, ki z jemanjem alendronata nadaljujejo še po pojavu simptomov, ki kažejo na draženje požiralnika. Zelo pomembno je, da bolnice dobijo vse podatke in da razumejo vse, kar je povezano z jemanjem zdravila (glejte poglavje 4.2). Bolnice je treba seznaniti, da neupoštevanje teh navodil lahko poveča tveganje nastanka težav s požiralnikom.

Kljub temu, da v obsežnih kliničnih raziskavah niso ugotovili nobenega povečanega tveganja, pa so se pojavljala poročila (ko je zdravilo že bilo na tržišču) o redkih primerih razjed na želodcu in dvanajstniku, pri čemer so bili nekateri primeri resni in z zapleti.

Osteonekroza čeljusti

Pri bolnicah z rakom, pri katerih so uporabljali načine zdravljenja, ki so primarno vključevali intravensko dane bisfosfonate, so poročali o pojavu osteonekroze čeljusti, kar je bilo večinoma povezano z izdrtjem zoba in/ali lokalno okužbo (vključno z osteomielitisom). Mnoge izmed teh bolnic so prejemale kemoterapijo in kortikosteroide. O osteonekrozi čeljusti so poročali tudi pri bolnicah z osteoporozo, ki so peroralno jemale bisfosfonate.

Pri ocenjevanju tveganja za razvoj osteonekroze čeljustnice pri posamezni bolnici je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

- jakost difosfonata (največja za zolendronsko kislino), pot uporabe (glejte zgoraj) in kumulativni odmerek;
- rak, kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi, inhibitorji angiogeneze, kajenje;
- bolezen zob v anamnezi, slaba ustna higiena, periodontalna bolezen, invazivni zobozdravstveni postopki in slabo prilegajoča se zobna proteza.

Pri bolnicah s slabim zobozdravstvenim stanjem, je pred začetkom zdravljenja s peroralnimi bisfosfonati treba izvesti pregled zobovja z ustreznimi preventivnimi posegi na zobeh.

Če je le mogoče, se morajo bolnice med zdravljenjem izogibati invazivnim posegom na zobovju. Pri bolnicah, pri katerih pride med zdravljenjem z bisfosfonati do pojava osteonekroze čeljusti, lahko kirurški poseg na zobeh poslabša stanje. Za bolnice, pri

katerih so potrebni posegi na zobovju, ni na razpolago nobenih podatkov, ki bi nakazovali, da prenehanje zdravljenja z bisfosfonatom zmanjšuje tveganje za pojav osteonekroze čeljusti.

Pri načrtovanju zdravljenja za vsako posamezno bolnico mora biti odločilna klinična presoja zdravnika, ki bolnico zdravi, temeljiti pa mora na oceni razmerja med koristjo in tveganjem pri vsaki posamezni bolnici posebej.

Med zdravljenjem z difosfonati je treba vse bolnice spodbujati, da vzdržujejo dobro ustno higieno, redno hodijo na zobozdravstvene preglede in poročajo o kakršnih koli simptomih v ustih, kot so majanje zob, bolečina ali oteklina.

Osteonekroza zunanega slušnega kanala

Pri zdravljenju z bisfosfonati so poročali o osteonekrozi zunanega slušnega kanala, večinoma pri dolgoročnem zdravljenju. Med možne dejavnike tveganja za osteonekrozo zunanega slušnega kanala spadajo uporaba steroidov in kemoterapija in/ali lokalni dejavniki tveganja, kot sta okužba in poškodba. Možnost osteonekroze zunanega slušnega kanala je treba upoštevati pri bolnicah, ki prejemajo bisfosfonate in pri katerih se pojavljajo simptomi bolezni ušesa, vključno s kroničnimi vnetji ušesa.

Skeletnomišične bolečine

Pri bolnicah, ki so jemale bisfosfonate, so poročali o bolečinah v kosteh, sklepih in/ali mišicah. V izkušnjah, pridobljenih z zdravilom po njegovem prihodu na tržišče, so bili ti simptomi le redko hudi in/ali taki, da bi bolnico onesposobili (glejte poglavje 4.8). Čas začetka pojavljanja simptomov se je gibal od prvega dne do več mesecev po začetku zdravljenja. Pri večini bolnic je prišlo do olajšanja simptomov po prenehanju zdravljenja. Do ponovitve simptomov je prišlo, ko so bile bolnice ponovno izpostavljene istemu zdravilu ali drugemu difosfonatu.

Netipični zlomi stegenice

Pri zdravljenju z difosfonati so poročali o netipičnih subtrohanternih zlomih in zlomih diafize stegenice, predvsem pri bolnicah, ki so se za osteoporozo zdravile dlje časa. Prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavijo kjerkoli vzdolž stegenice, od tik pod malim trohanterjem do tik nad suprakondilarnim odrastkom. Do teh zlomov lahko pride po minimalni poškodbi ali celo ob odsotnosti poškodbe in nekatere bolnice občutijo bolečino v stegnih ali predelu dimelj, ki je pogosto povezana z značilnostmi stresnega zloma in se pojavi tedne ali mesece pred popolnim zlomom stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski; zato moramo pri bolnicah, ki se zdravijo z difosfonati in imajo zlom stegenice, pregledati tudi drugo stegenico. Poročali so tudi o nezadostnem celjenju teh zlomov. Pri bolnicah s sumom na atipični zlom stegenice je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z difosfonati in pri tem upoštevati oceno razmerja koristi in tveganj za vsako bolnico posebej.

Bolnice je treba opozoriti, naj med zdravljenjem z difosfonati zdravniku poročajo o kakršni koli bolečini v predelu stegen, kolkov ali dimelj, pri vsaki bolnici s takšnimi simptomi pa je treba preveriti morebitno prisotnost nepopolnega zloma stegenice.

Kožne reakcije

V obdobju trženja so redko poročali o hudih kožnih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo.

Izpuščeni odmereki

Bolnice je treba seznaniti, da pozabljen odmerek zdravila Alendronska kislina Lek lahko vzamejo naslednje jutro po tem, ko se spomnijo. Bolnice ne smejo vzeti dveh tablet v

istem dnevu, ampak morajo zdravljenje nadaljevati tako, da vzamejo eno tableto enkrat tedensko, na prvotno izbrani dan.

Ledvična okvara

Uporaba alendronata ni priporočljiva pri bolnicah z zmanjšanim delovanjem ledvic, če očistek kreatinina znaša manj kot 35 ml/min (glejte poglavje 4.2).

Kosti in presnova mineralov

Poleg pomanjkanja estrogena in staranja je potrebno upoštevati tudi druge vzroke za osteoporozo.

Pred začetkom zdravljenja z alendronatom je treba odpraviti hipokalciemijo (glejte poglavje 4.3). Pred začetkom zdravljenja z alendronatom je treba učinkovito zdraviti tudi druge motnje presnove mineralov (npr. pomanjkanje vitamina D in hipoparatiroidizem). Pri bolnicah s temi obolenji je med zdravljenjem z alendronatom treba spremljati ravni kalcija v serumu in pojav simptomov hipokalciemije.

Zaradi ugodnih vplivov alendronata na povečevanje kostne mase lahko pride do manjšega in asimptomatskega zmanjšanja koncentracije kalcija in fosfatov v serumu, zlasti pri bolnicah, ki jemljejo glukokortikoide in imajo lahko zmanjšano absorpcijo kalcija. Kljub temu pa so poročali o redkih primerih simptomatske hipokalciemije, ki je bila občasno huda in se je pogosteje pojavila pri bolnicah z določenimi stanji predispozicije (npr. hipoparatiroidizmom, primanjkljajem vitamina D in malabsorpcijo kalcija).

Zato je pri bolnicah, ki se zdravijo z glukokortikoidi, še posebej pomembno zagotoviti zadosten vnos kalcija in vitamina D.

Zdravilo Alendronska kislina Lek vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na filmsko obloženo tabelo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ob sočasnem jemanju je precej verjetno, da bodo hrana in pijače (vključno z mineralno vodo), kalcijevi dodatki, antacidi in nekatera peroralna zdravila, vplivali(a) na absorpcijo alendronata. Zato morajo bolnice po zaužitju alendronata počakati najmanj 30 minut in šele nato lahko vzamejo katero koli drugo peroralno zdravilo (glejte poglavje 4.2).

Ni pričakovati drugih klinično pomembnih medsebojnih delovanj. V kliničnih raziskavah je več bolnic prejemale estrogen (intravaginalno, transdermalno ali peroralno) sočasno z alendronatom. Niso opazili nobenih neželenih učinkov, ki bi jih lahko pripisali sočasnemu zdravljenju s temi zdravili.

Ker je uporaba NSAID (nesteroidnih protivnetnih učinkovin) povezana z draženjem prebavil, je pri sočasni uporabi z alendronatom potrebna previdnost.

Čeprav posebne raziskave o medsebojnem delovanju niso bile opravljene, pa so v kliničnih raziskavah bolnice alendronat prejemale skupaj s številnimi drugimi zdravili, ki se pogosto predpisujejo, pri tem pa niso ugotovili klinično neugodnih medsebojnih delovanj.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi alendronata pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja.

Alendronat, ki so ga dajali brejim podganam, je povzročil distocijo, povezano s hipokalcemijo (glejte poglavje 5.3). Alendronata se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Ni znano, ali se alendronat/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Alendronata se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Bisfosfonati se vgradijo v kostni matriks, iz katerega se nato postopoma sproščajo v obdobju nekaj let. Količina bisfosfonata, vgrajenega v kostnino odraslega, in zato tudi količina, ki je na voljo za sprostitev nazaj v sistemsko cirkulacijo, sta neposredno odvisni od odmerka in časa uporabe bisfosfonatov (glejte poglavje 5.2). Podatkov o tveganju za človeški plod ni. Vendar pa obstaja teoretično tveganje za poškodbo ploda, predvsem njegovega skeleta, če ženska zanosi po končanem zdravljenju z bisfosfonati. Vpliva spremenljivk, kot so čas od prenehanja zdravljenja z bisfosfonati do zanositve, uporaba določenega bisfosfonata ter način uporabe (intravenska oz. peroralna) na tveganje, niso preučevali.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Alendronat nima neposrednega vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji. Vseeno pa lahko nekatere neželene reakcije, o katerih so poročali pri uporabi alendronata, pri nekaterih bolnicah vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Odziv posameznikov na uporabo alendronata se lahko razlikuje (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V enoletni raziskavi pri ženskah po menopavzi, ki so imele osteoporozo, so bile splošne varnostne značilnosti tablet alendronata, ki so jih bolnice jemale enkrat tedensko (n = 519), podobne varnostnim značilnostim pri jemanju 10 mg alendronata dnevno (n = 370).

V dveh skoraj enako zasnovanih triletnih raziskavah pri ženskah po menopavzi (10 mg alendronata: n = 196; placebo: n = 397) so bile splošne varnostne značilnosti alendronata 10 mg in placeba podobne.

Neželeni učinki, za katere so raziskovalci poročali, da je možna, verjetna oziroma nedvomna povezava z jemanjem zdravila, so navedeni spodaj v primeru, da je bila pri tem pogostnost pojavljanja pri kateri koli izmed zdravljenih skupin v enoletni raziskavi $\geq 1\%$, oziroma pogostnost pojavljanja $\geq 1\%$ pri bolnicah, zdravljenih z 10 mg alendronata dnevno, in hkrati pogostejše kot pri bolnicah, ki so prejemale placebo v tri letni študiji:

	<i>Enoletna raziskava</i>		<i>Triletna raziskava</i>	
	<i>Alendronat enkrat na teden (n=519) %</i>	<i>Alendronat 10 mg na dan (n=370) %</i>	<i>Alendronat 10 mg na dan (n=196) %</i>	<i>Placebo (n=397) %</i>
<i>Bolezni prebavil</i>				
<i>Bolečine v</i>	3,7	3,0	6,6	4,8

trebuhu				
Dispepsija	2,7	2,2	3,6	3,5
Gastroezofagealni refluks	1,9	2,4	2,0	4,3
Slabost	1,9	2,4	3,6	4,0
Napet trebuh	1,0	1,4	1,0	0,8
Zaprteje	0,8	1,6	3,1	1,8
Driska	0,6	0,5	3,1	1,8
Disfagija	0,4	0,5	1,0	0,0
Napenjanje	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastritis	0,2	1,1	0,5	1,3
Želodčna razjeda	0,0	1,1	0,0	0,0
Razjeda na požiralniku	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>				
Mišično-skeletne bolečine (v kosteh, mišicah ali sklepih)	2,9	3,2	4,1	2,5
Mišični krči	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Bolezni živčevja</i>				
Glavobol	0,4	0,3	2,6	1,5

V kliničnih preskušanjih in/ali po začetku trženja zdravila so poročali tudi o naslednjih neželenih učinkih:

Pogostnosti so definirane kot:

Zelo pogosti: ($\geq 1/10$)

Pogosti: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni: ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki: ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki: ($< 1/10.000$)

Bolezni imunskega sistema

Redki: preobčutljivostne reakcije, vključno s koprivnico in angioedemom

Presnovne in prehranske motnje

Redki: simptomatska hipokalciemija, pogosto v povezavi s predisponirajočimi stanji[§]

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol, omotica[†]

Občasni: disgevizija[†]

Očesne bolezni

Občasni: Vnetje oči (vnetje uvee (uveitis), vnetje beločnice (skleritis), vnetje episklere (episkleritis))

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Pogosti: vrtoglavica[†]

Zelo redki: osteonekroza zunanjega slušnega kanala (neželjeni učinek skupine bisfosfonatov)

Bolezni prebavil

Pogosti: bolečine v trebuhu, dispepsija, zaprtje, driska, flatulenca, razjede v požiralniku*, disfagija*, napet trebuh, gastroezofagealni refluks

Občasni: slabost, bruhanje, gastritis, vnetje požiralnika*, erozije požiralnika*, melena†

Redki: striktura požiralnika*, razjede v požiralniku in v ustih*, PUK (perforacije, ulkus, krvavitev) v zgornjem delu prebavnega trakta§

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: alopecija†, srbenje†

Občasni: kožni izpuščaji, eritem

Redki: kožni izpuščaji s preobčutljivostjo za svetlobo, hude kožne reakcije, vključno s Stevens–Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo‡

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Zelo pogosti: mišično-skeletne bolečine (v kosteh, mišicah in sklepih), ki so včasih hude†§

Občasni: otekanje sklepov†

Redki: osteonekroza čeljustnice‡, atipični subtrohanterni zlomi in zlomi diafize stegenice (neželjeni učinek skupine difosfonatov)⊥

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: astenija†, periferni edem†

Občasni: prehodni simptomi kot pri akutnem odzivu (bolečine v mišicah, oslabelost in redko vročina), navadno so povezani z začetkom zdravljenja†

§ Glejte poglavje 4.4

† Pogostnost je bila v kliničnih preskušanjih podobna pri skupini, ki je jemala zdravilo in tisti, ki je jemala placebo.

* Glejte poglavji 4.2 in 4.4

‡ Ta neželjeni učinek je bil ugotovljen pri spremljanju varnosti v obdobju trženja. Skupina pogostnosti – redki je bila ocenjena na podlagi primernih kliničnih preskušanj.

⊥ Ugotovljen v obdobju trženja zdravila.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Pri peroralnem prevelikem odmerjanju lahko pride do hipokalciemije, hiposfatemije in neželenih učinkov v zgornjem delu prebavil, kot so na primer želodčne težave, zgaga, vnetje požiralnika, gastritis ali razjeda.

Obvladovanje

Na voljo ni nobenih posebnih podatkov o zdravljenju pri prevelikem odmerjanju alendronata. Treba je dajati mleko ali antacide, da bi prišlo do vezave alendronata. Zaradi nevarnosti draženja požiralnika ni dovoljeno izzvati bruhanja, bolnica pa mora ostati v vzravnanem položaju.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje obolenj kosti, difosfonati.
Oznaka ATC: M05BA04

Mehanizem delovanja

Zdravilna učinkovina v zdravilu Alendronska kislina Lek, natrijev alendronat trihidrat, je difosfonat, ki zavira osteoklastno resorpcijo kosti brez kakšnega neposrednega učinka na tvorbo kosti. Predklinične raziskave so pokazale, da se alendronat lokalizira predvsem na mestih, kjer poteka aktivna resorpcija. Delovanje osteoklastov je zavrto, njihovo nastajanje oziroma pritrjevanje pa nista prizadeta. Kostna masa, ki se oblikuje med zdravljenjem z alendronatom, ima normalno kostno zgradbo.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravljenje osteoporoze po menopavzi

O osteoporozi govorimo, kadar je mineralna kostna gostota (MKG) hrbtenice ali kolka za 2,5 standardni deviaciji manjša od povprečne vrednosti pri normalni mladi populaciji ali kadar je v preteklosti zaradi krhkosti prihajalo do zlomov kosti ne glede na MKG.

Terapevtsko enakovrednost alendronata enkrat tedensko (n=519) in 10 mg alendronata enkrat dnevno (n=370) so dokazali v enoletni multicentrični raziskavi pri ženskah po menopavzi, ki so imele osteoporozo. Po enem letu je povprečno povečanje glede na začetne vrednosti MKG hrbtenice v ledvenem delu znašalo 5,1% (95 % interval zaupanja: 4,8; 5,4%) v skupini, ki je prejela 70 mg enkrat tedensko, in 5,4% (95% interval zaupanja: 5,0; 5,8 %) v skupini, ki je prejela 10 mg dnevno. Povprečni povečanja vrednosti MKG pri skupinah, ki sta prejeli 70 mg alendronata enkrat na teden ali 10 mg alendronata enkrat na dan, sta znašala 2,3 % in 2,9 % na vratu stegenice oziroma 2,9 % in 3,1 % na celotnem kolku. Obe skupini sta si bili podobni tudi kar zadeva povečanje gostote kosti na drugih delih okostja.

Vplivi alendronata na gostoto kosti (MKG) in pogostnost pojavljanja zlomov pri ženskah po menopavzi so raziskovali v dveh enako zasnovanih začetnih raziskavah učinkovitosti (n=994), kot tudi v raziskavi FIT ("*Fracture Intervention Trial*", n=6459).

V začetnih raziskavah učinkovitosti se je povprečna mineralna kostna gostota (MKG) ob dajanju 10 mg alendronata v primerjavi s placebom v treh letih povečala za 8,8 % na

hrbtenici, za 5,9 % na vratu stegenice, oziroma za 7,8 % na trohantru. Pomembno se je povečala tudi skupna vrednost MKG v telesu. Delež bolnic, ki so se zdravile z alendronatom in so doživele enega ali več zlomov vretenc, se je v primerjavi z deležem bolnic, ki so dobivale placebo, zmanjšal za 48 % (pri alendronatu 3,2 %, pri placebo pa 6,2 %). V dvoletnem podaljšanju teh raziskav se je vrednost MKG hrbtenice in trohantra še naprej povečevala. Poleg tega sta se vrednost MKG na vratu stegenice in vrednost MKG v vsem telesu ohranili na doseženi ravni.

Raziskavo FIT sta predstavljali dve s placebom nadzorovani raziskavi, v katerih so bolnice prejemale alendronat (dve leti po 5 mg dnevno, v obdobju nadaljnjega enega leta oziroma dveh let pa 10 mg dnevno):

- FIT 1: Tri leta trajajoča raziskava pri 2027 bolnicah, ki so imele na začetku vsaj en (kompresijski) zlom vretenca. V tej raziskavi je alendronat, ki so ga bolnice prejemale enkrat dnevno, zmanjšal pogostnost enega ali več novih zlomov vretenc za 47 % (pri alendronatu 7,9 %, pri placebo 15,0 %). Poleg tega so ugotovili statistično pomembno zmanjšanje pogostnosti zlomov kolka (1,1 % proti 2,2 %, kar pomeni 51 % zmanjšanje).
- FIT 2: Štiri leta trajajoča raziskava pri 4432 bolnicah z nizko kostno maso, vendar pa na začetku raziskave niso imele nobenega zlomljenega vretenca. V tej raziskavi so ugotovili značilno razliko pri analiziranju podskupine žensk z osteoporozo (37 % celotne populacije, ki je imela osteoporozo v skladu z zgoraj navedeno definicijo) pri pogostnosti zlomov kolka (1,0 % pri alendronatu proti 2,2 % pri placebo, kar pomeni 56 % zmanjšanje) in pogostnosti enega ali več novih zlomov vretenc (2,9 % proti 5,8 %, kar pomeni 50 % zmanjšanje).

Izvidi laboratorijskih preiskav

V kliničnih študijah so opazili asimptomatska, blaga in prehodna znižanja serumskega kalcija in fosfata: pri bolnicah ki so jemale alendronat 10 mg/dan, za približno 18 % oz. 10 %, pri bolnicah, ki so jemale placebo, pa za približno 12 % oz. 3 %. Pojavnosti znižanja serumskega kalcija na < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) in serumskega fosfata na ≤ 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) pa sta bili v obeh skupinah podobni.

Pediatrična populacija

Uporabo alendronata so preučevali pri majhnem številu bolnikov, mlajših od 18 let, z imperfektno osteogenezo. Rezultati so nezadostni, da bi podprli uporabo alendronata pri otrocih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

V primerjavi z intravenskim referenčnim odmerkom je biološka razpoložljivost po peroralni uporabi pri ženskah znašala 0,64 % za odmerke med 5 in 70 mg, če so jih dajali zjutraj na tešče in dve uri pred standardiziranim zajtrkom. Biološka razpoložljivost se je zmanjšala na približno 0,46 oziroma 0,39 % kadar so alendronat dajali eno uro ali pol ure pred standardiziranim zajtrkom. V raziskavah osteoporoze je bil alendronat učinkovit, kadar so ga dajali najmanj 30 minut pred zaužitjem prve hrane ali pijače v dnevu. Biološka razpoložljivost je bila zanemarljiva, kadar so bolnice alendronat jemale skupaj s standardiziranim zajtrkom ali do dve uri po njem. Sočasno dajanje alendronata skupaj s kavo ali pomarančnim sokom je biološko razpoložljivost zmanjšalo za približno 60 %. Pri zdravih ljudeh po peroralnem dajanju prednizolona (20 mg trikrat dnevno v obdobju petih

dni) ni prišlo do nobene klinično pomembne spremembe v peroralni biološki razpoložljivosti alendronata (povprečno povečanje se je gibalo v območju od 20 do 44 %).

Porazdelitev

Raziskave pri podganah kažejo, da se po intravenskem dajanju v odmerku 1 mg/kg alendronat na začetku porazdeli po mehkih tkivih, vendar se nato hitro prerazporedi v kosti ali pa se izloči s sečem. Povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnotežja, brez porazdelitve v kosti, znaša pri ljudeh najmanj 28 litrov. Koncentracije zdravila v plazmi po peroralnem jemanju zdravilnih odmerkov so pod z analizo zaznavno mejo (< 5 ng/ml). Vezava na plazemske beljakovine pri ljudeh znaša približno 78 %.

Biotransformacija

Ni nobenih dokazov za to, da se alendronat pri živalih ali ljudeh presnavlja.

Izločanje

Po enkratnem intravenskem odmerku (¹⁴C) alendronata se je približno 50 % radioaktivnosti v 72 urah izločilo s sečem, zelo malo ali nič radioaktivnosti pa so zaznali v blatu. Po enkratnem 10 mg intravenskem odmerku je ledvični očistek znašal 71 ml/min, sistemski očistek pa ni presegel 200 ml/min. Koncentracije v plazmi so se v šestih urah po intravenskem dajanju zmanjšale za več kot 95 %. Ocenjujejo, da končni razpolovni čas pri ljudeh presega deset let, to pa odraža sproščanje alendronata iz okostja. Alendronat se pri podganah ne izloča preko kislinskega ali bazičnega transportnega sistema v ledvicah, zato ni mogoče pričakovati, da bi vplival na izločanje drugih zdravil preko teh sistemov pri ljudeh.

Okvara ledvic

Predklinične raziskave kažejo, da se zdravilo, ki se ne nakopiči v kosteh, hitro izloči s sečem. Po dolgotrajnem dajanju kumulativnih intravenskih odmerkov do 35 mg/kg pri živalih niso ugotovili nobenih znakov nasičenja pri privzemu v kosti. Čeprav ni na razpolago nobenih kliničnih podatkov, pa je verjetno, da se bo, podobno kot pri živalih, izločanje alendronata preko ledvic pri bolnicah z zmanjšanim delovanjem ledvic, zmanjšalo. Zato je pri bolnicah z zmanjšanim delovanjem ledvic mogoče pričakovati nekoliko obsežnejše kopičenje alendronata v kosteh (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Raziskave pri podganjih samicah so pokazale, da je dajanje alendronata med brejostjo spremljala distocija med porodom, ki je bila povezana s hipokalcemijo. V raziskavah je bila pri podganah, ki so dobivale velike odmerke zdravila, pogostnost nepopolne zakostenitve pri zarodkih večja. Ni znano, ali ima to kakšen pomen za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
premreženi natrijev karmelozat

magnezijev stearat
karagenan
makrogol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete so pakirane v pretisne omote iz OPA-Aluminija-PVC/Aluminija in vstavljene v škatlo.

Pakiranja:

Pretisni omot: 2, 4, 6, 8, 12, 14 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/08/00140/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. 6. 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 5. 9. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 7. 2019