

POVZETEK GLAVNI ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Steovess 70 mg šumeče tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČNSKA SESTAVA

Ena šumeča tableta vsebuje 70 mg alendronske kisline v obliki 91,37 mg natrijevega alendronata trihidrata.

Pomožne snovi: Ena šumeča tableta vsebuje 602,54 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

šumeča tableta

Bele do umazano bele, okrogle šumeče tablete premera 25 mm, ploščate, s topimi robovi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje pomenopavzalne osteoporoze. Zdravilo Steovess 70 mg zmanjša tveganje za zlome vretenc in kolkov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena 70 mg šumeča tableta enkrat na teden.

Bolnicam je potrebno naročiti, naj v primeru, ko so pozabile vzeti odmerek zdravila Steovess 70 mg, vzamejo eno šumečo tableto naslednje jutro.

Bolnice ne smejo vzeti 2 šumečih tablet na isti dan, ampak naj nadaljujejo z jemanjem ene šumeče tablete enkrat na teden, kakor je bilo dogovorjeno na začetku zdravljenja.

Optimalno trajanje zdravljenja osteoporoze z difosfonati še ni bilo določeno. Potrebo po nadaljnjem zdravljenju je treba ponovno periodično oceniti glede na koristi in morebitna tveganja zdravila Steovess za posamezno bolnico, še zlasti po 5 ali več letih jemanja.

Način uporabe

Da bi omogočili zadostno absorpcijo alendronata:

Zdravilo Steovess 70 mg je treba zaužiti z navadno vodo vsaj 30 minut pred prvim dnevnim obrokom hrane ali pijače ali zaužitjem drugih zdravil. Druge pijače (vključno z mineralno vodo), hrana ali nekatera zdravila lahko zmanjšajo absorpcijo alendronata (glejte poglavje 4.5).

Da bi zdravilo čim prej prišlo do želodca in bi se s tem zmanjšala možnost lokalnega draženja in draženja požiralnika oziroma neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4):

- Zdravilo Steovess 70 mg naj bolnica zaužije zjutraj, ko vstane, raztopljeno v pol kozarca navadne vode (ne manj kot 120 ml). Raztopino naj izpije, ko se šumenje umiri in je šumeča tableta popolnoma raztopljena ter je nastala bistra, brezbarvna raztopina. Zatem naj bolnica spi vsaj 30 ml (eno šestino kozarca) navadne vode, lahko tudi več.

- **Bolnice neraztopljene šumeče tablete ne smejo pogoltniti, niti je ne smejo žvečiti ali dovoliti, da se jim šumeča tableta raztaplja v ustih, zaradi možnosti draženja v ustni votlini in žrelu.**
- V primeru, da se tableta ne raztopi popolnoma, bolnica lahko raztopino premeša, dokler ni bistra in brezbarvna.
- Bolnice ne smejo leči, dokler tisti dan ne zaužijejo prvega obroka hrane. Hrano lahko zaužijejo šele 30 minut po tem, ko vzamejo šumečo tableto.
- Bolnice ne smejo leči vsaj 30 minut po jemanju zdravila Steovess 70 mg.
- Zdravila Steovess 70 mg bolnice ne smejo zaužiti pred spanjem ali preden zjutraj vstanejo.

V primeru, da bolnice s hrano ne zaužijejo dovolj kalcija ali vitamina D, ju morajo dobivati dodatno (glejte poglavje 4.4).

Uporaba pri starejših:

V kliničnih študijah niso ugotovili s starostjo povezanih razlik v učinkovitosti ali varnosti alendronata. Zato starejšim bolnicam ni potrebno prilagoditi odmerka.

Uporaba pri okvari ledvic:

Bolnicam, pri katerih je hitrost glomerularne filtracije (GFR - glomerular filtration rate) večja od 35 ml/min, odmerka ni potrebno prilagoditi. Zaradi pomanjkanja izkušenj alendronata ni priporočljivo uporabljati pri bolnicah z okvaro ledvic, ki imajo GFR manj kot 35 ml/min.

Pediatrična populacija:

Ni dovolj podatkov o varnosti in učinkovitosti pri stanjih, povezanih s pediatrično osteoporozo, zato uporabe natrijevega alendronata ne priporočamo pri otrocih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 5.1).

Alendronata v povezavi z zdravljenjem z glukokortikoidi povzročene osteoporoze niso preučevali.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na alendronat ali katerokoli pomožno snov.
- Nepravilnosti požiralnika ali drugi dejavniki, ki upočasnijo praznjenje požiralnika, kot sta striktura ali ahalazija.
- Nezmožnost stati ali sedeti vzravnano vsaj 30 minut.
- Hipokalcemija
- Glejte tudi poglavje 4.4.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Alendronat lahko povzroči lokalno draženje sluznice zgornjega dela prebavil. Zaradi možnega poslabšanja osnovne bolezni je potrebna previdnost pri uporabi alendronata pri bolnikih z aktivnimi težavami zgornjega dela prebavil, kot so disfagija, obolenje požiralnika, gastritis, duodenitis, razjede ali pri bolnikih s hujšimi obolenji prebavil v zadnjem času (v zadnjem letu), kot so peptična razjeda, aktivna krvavitev v prebavilih ali kirurški poseg v zgornjem delu prebavil, razen piloroplastike (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z dokazanim Barrettovim požiralnikom mora zdravnik pretehtati koristi in možna tveganja uporabe alendronata pri vsakem posameznem bolniku posebej.

Pri bolnikih, ki so jemali alendronat, so poročali o težavah s požiralnikom (ki so bile včasih hude in so zahtevale hospitalizacijo), kot so ezofagitis, razjede in erozije na požiralniku, redko s posledičnimi strikturami ali perforacijami požiralnika. Zdravniki morajo biti zato pozorni na vsak znak ali simptom možnih težav s požiralnikom. Bolnikom je treba naročiti, naj prenehajo z jemanjem alendronata in naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih pojavijo simptomi draženja požiralnika, npr. disfagija, bolečine med požiranjem ali bolečine za prsnico, novonastala zgaga ali poslabšanje zgage.

Kaže, da je tveganje za hude neželene učinke na požiralniku večje med bolniki, ki alendronata ne jemljejo pravilno in/ali nadaljujejo z jemanjem po pojavu simptomov, ki kažejo na draženje požiralnika. Zelo

pomembno je, da je bolnik izčrpno poučen o jemanju zdravila in da ta navodila razume (glejte poglavje 4.2). Bolnikom je treba povedati, da neupoštevanje teh navodil poveča tveganje za težave s požiralnikom.

V obsežnih kliničnih preskušanjih sicer niso opazili večjega tveganja, v obdobju po prihodu zdravila na trg pa so poročali o redkih primerih razjed na želodcu in dvanajstniku. Nekateri od teh so bili hudi in povezani z zapleti.

O osteonekrozi čeljusti, navadno povezani z ekstrakcijo zoba in/ali lokalno okužbo (vključno z osteomielitisom) so poročali pri bolnikih z rakom, ki so kot del terapije prejeli prvenstveno intravenozno aplicirane difosfonate. Veliko teh bolnikov je prejelo tudi kemoterapijo in kortikosteroide. O osteonekrozi čeljusti so poročali tudi pri bolnikih z osteoporozo, ki so prejeli peroralne difosfonate.

Pri oceni posameznikovega tveganja za razvoj osteonekroze čeljusti je potrebno upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

- jakost difosfonata (največja pri zoledronski kislini), pot uporabe (glejte zgoraj) in celotni (kumulativni) odmerek.
- rak, kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi, kajenje
- anemneza boleznih zob, vključno s slabo ustno higieno, parodontalna bolezen, invazivni zobozdravstveni poseg, slabo prilegajoča zobna proteza.

Pred začetkom zdravljenja z difosfonati je pri bolnikih s slabo ustno higieno priporočljiv zobozdravstveni pregled vključno z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi.

Takšnim bolnikom naj bi med zdravljenjem po možnosti ne opravljali invazivnih zobozdravstvenih posegov. Bolnikom, ki se jim med zdravljenjem z difosfonatom pojavi osteonekroza čeljusti, lahko dentalni kirurški posegi poslabšajo stanje. Ni podatkov o tem, ali prekinitve zdravljenja z difosfonatom zmanjša tveganje osteonekroze čeljusti pri bolnikih, ki potrebujejo zobozdravstvene posege. Načrt vodenja posameznega bolnika mora temeljiti na klinični presoji lečečega zdravnika z upoštevanjem individualne ocene koristi in tveganja.

Med zdravljenjem z difosfonati morajo vsi bolniki vzdrževati dobro ustno higieno, imeti redne zobozdravstvene preglede in poročati o kakršnihkoli simptomih v ustih, kot so majavost zob, bolečina ali otekanje.

Pri bolnikih, ki so jemali difosfonate, so poročali o bolečinah v kosteh, sklepih in/ali mišicah. Izkušnje iz obdobja po začetku trženja zdravila kažejo, da so bili ti simptomi redko hudi in/ali onesposablajoči (glejte poglavje 4.8). Simptomi so se pojavili v času od enega dne do več mesecev po začetku zdravljenja. Po prenehanju uporabe so se pri večini simptomov ublažili. Delu bolnikov so se simptomi ob ponovni uvedbi zdravljenja z istim zdravilom ali z drugim difosfonatom ponovili.

Atipični zlomi stegenice

Pri zdravljenju z difosfonati so poročali o atipičnih subtrohanternih zlomih stegenice in zlomih diafize stegenice, še posebej pri bolnikih, ki so dolgotrajno prejemale zdravila za zdravljenje osteoporoze. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavijo kjerkoli na stegenici, od mesta tik pod malim trohanterjem do tik nad suprakondilarno grčo. Zlomi so se pojavili po minimalni poškodbi ali povsem brez nje. Nekateri bolniki so občutili bolečino v stegnu ali dimljah, ki je pogosto povezana z radiološkimi znaki stresnega zloma, že več tednov ali mesecev pred pojavom popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski, zato je treba bolnicam, ki prejemale difosfonate in imajo zlom debla stegenice, pregledati tudi drugo stegenico. Poročali so tudi o slabem celjenju teh zlomov. Pri bolnicah z atipičnim zlomom stegenice je priporočljivo prekiniti zdravljenje z difosfonati do pregleda, pri katerem se ovrednoti razmerje med koristmi in tveganji za vsako posamezno bolnico.

Bolnicam je treba svetovati, naj v času zdravljenja z difosfonati poročajo o kakršnihkoli bolečinah v stegnu, kolku ali dimljah, vsako bolnico z navedenimi simptomi pa je treba pregledati glede nepopolnega zloma stegenice.

Alendronata ne priporočamo bolnikom z okvaro ledvic in GFR manj kot 35 ml/min (glejte poglavje 4.2).

Poleg pomanjkanja estrogena in staranja ali uporabe glukokortikoidov je treba upoštevati tudi druge vzroke za osteoporozo.

Pred uvedbo zdravljenja z alendronatom je treba korigirati hipokalciemijo (glejte poglavje 4.3). Učinkovito je treba zdraviti tudi ostale bolezni, ki vplivajo na presnovo mineralov (kot npr. pomanjkanje vitamina D in hipoparatiroidizem). Bolnicam s takšnimi stanji je treba med zdravljenjem z zdravilom Steovess 70 mg spremljati serumski kalcij in simptome hipokalciemije.

Zaradi ugodnih učinkov alendronata na povečanje vsebnosti mineralov v kosteh se lahko pojavi znižanje kalcija in fosfata v serumu, zlasti pri bolnikih, ki prejemajo glukokortikoide, ker je absorpcija kalcija pri njih lahko zmanjšana. Znižanje je po navadi majhno in asimptomatsko. Vendar so v redkih primerih poročali o simptomatski hipokalciemiji, ki je bila občasno huda in se je pogosto pojavila pri bolnikih s predispozicijskimi stanji (npr. hipoparatiroidizmom, pomanjkanjem vitamina D in malabsorpcijo kalcija).

Posebej pomembno je zagotoviti zadostno uživanje kalcija in vitamina D pri bolnikih, ki dobivajo glukokortikoide.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 26,2 mmol (ali 602,54 mg) natrija na odmerek. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Če jih bolnik vzame sočasno z alendronatom, lahko hrana in pijače (vključno z mineralno vodo), dodatki kalcija, antacidi in nekatera peroralna zdravila vplivajo na njegovo absorpcijo. Zato morajo bolniki po zaužitju alendronata vsaj 30 minut počakati, preden vzamejo katerokoli drugo peroralno zdravilo (glejte poglavji 4.2 in 5.2)

Drugih klinično pomembnih medsebojnih delovanj z zdravili ni pričakovati. Številne bolnice so v kliničnih preskušanjih med jemanjem alendronata dobivale estrogen (intravaginalno, transdermalno ali peroralno). Ugotovili niso nobenih neželenih učinkov, ki bi jih bilo mogoče pripisati tej sočasni uporabi.

Nesteroidna protivnetna zdravila so povezana z draženjem prebavil, zato je med njihovo sočasno uporabo z alendronatom potrebna previdnost.

Čeprav specifičnih raziskav medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli, so v kliničnih raziskavah alendronat uporabljali sočasno z velikim številom pogosto predpisovanih zdravil, pri tem pa niso ugotovili nobenih kliničnih neželenih interakcij.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Alendronata ne smete uporabljati med nosečnostjo. Ni zadostnih podatkov o uporabi alendronata pri nosečnicah. Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu ali postnatalni razvoj. Med brejostjo uporabljeni alendronat je pri podganah povzročil distocijo, povezano s hipokalciemijo (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ni znano, če se pri ljudeh alendronat izloča v materino mleko. Glede na indikacijo alendronata pri ženskah, ki dojijo, ne uporabljamo.

Plodnost

Difosfonati se vgradijo v kostni matriks, iz katerega se nato postopoma sproščajo v obdobju nekaj let. Količina difosfonata, vgrajenega v kosti odraslega, in zato tudi količina, ki je na voljo za sprostitve nazaj v sistemsko cirkulacijo, sta neposredno odvisni od odmerka in časa uporabe difosfonatov (glejte poglavje 5.2).

Podatki glede tveganja za človeški plod niso na voljo. Vendar pa obstaja teoretično tveganje za poškodbo ploda, predvsem skeletnega sistema, če ženska zanosi po končanem zdravljenju z difosfonati. Vpliva spremenljivk kot so čas od prenehanja zdravljenja z difosfonati do zanositve, vrsta uporabljenega difosfonata ter način uporabe (intravenska oz. peroralna pot) na tveganje niso preučevali.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar nekateri neželeni učinki, o katerih so poročali med uporabo alendronata, lahko poslabšajo sposobnost nekaterih bolnic za upravljanje vozil in strojev. Individualni odzivi na alendronat se lahko razlikujejo (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

V enoletni študiji pri ženskah po menopavzi, ki so imele osteoporozo, je bil celoten varnostni profil alendronata, odmerjanje 70 mg enkrat tedensko (n = 519) podoben kot pri alendronatu, odmerjanje 10 mg/dan (n = 370).

V dveh triletnih, popolnoma enako zasnovanih študijah pri ženskah po menopavzi (alendronat 10 mg: n = 196, placebo: n = 397) je bil splošni varnostni profil alendronata 10 mg/dan podoben kot pri placebu.

V spodnji tabeli so podani neželeni učinki, o katerih so raziskovalci poročali kot o možno, verjetno ali zanesljivo povezanih z zdravilom, in ki so se pojavili pri $\geq 1\%$ bolnikov v eni ali drugi terapevtski skupini enoletne študije ali pri $\geq 1\%$ bolnikov v triletnih študijah (zdravljenje z alendronatom 10 mg/dan), kadar so bili hkrati pogostejši kot pri bolnikih na placebu:

| | ENOLETNA ŠTUDIJA | | TRILETNI ŠTUDIJI | |
|---|--|---|--|-------------------------------------|
| | alendronat enkrat tedensko 70 mg (n=519) % | alendronat 10 mg/dan (n=370) % | alendronat 10mg/dan (n=196) % | placebo (n=397) % |
| Neželeni učinki v prebavilih | | | | |
| bolečine v trebuhu | 3,7 | 3,0 | 6,6 | 4,8 |
| dispepsija | 2,7 | 2,2 | 3,6 | 3,5 |
| regurgitacija kisline | 1,9 | 2,4 | 2,0 | 4,3 |
| navzea | 1,9 | 2,4 | 3,6 | 4,0 |
| napet trebuh | 1,0 | 1,4 | 1,0 | 0,8 |
| zaprtje | 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 |
| flatulenca | 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 požiralnika | 0,0 | 0,0 | 1,5 | 0,0 |
| Mišično-skeletni neželeni učinki | | | | |
| 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 |
| Nevrološki neželeni učinki | | | | |

| | | | | |
|----------|-----|-----|-----|-----|
| glavobol | 0,4 | 0,3 | 2,6 | 1,5 |
|----------|-----|-----|-----|-----|

Med kliničnimi študijami in/ali po prihodu zdravila na trg so poročali tudi o naslednjih neželenih učinkih:

| | Neželeni učinki | | | |
|---|--|--|---|--|
| | Zelo pogosti (>1/10) | Pogosti (≥ 1/100, < 1/10) | Občasni (≥1/1,000, <1/100) | Redki (≥1/10,000, <1/1,000) |
| Bolezni imunskega sistema | | | | preobčutljivostne reakcije vključno s koprivnico in angioedemom |
| Presnovne in prehranske motnje | | | | simptomatska hipokalcemija, pogosto povezana s predisponirajočimi stanji [#] . |
| Bolezni živčevja | | glavobol, omotica [§] | disgevizija [§] | |
| Očesne bolezni | | | vnetje oči (uveitis, skleritis, episkleritis) | |
| Ušesne bolezni in motnje labirinta | | vertigo [§] | | |
| Bolezni prebavil | | bolečine v trebuhu, dispepsija, zaprtje, diareja, flatulenca, razjeda na požiralniku*, disfagija*, napet trebuh, regurgitacija kisline | navzea, bruhanje, gastritis, ezofagitis*, erozije požiralnika*, melena [§] | striktura požiralnika*, orofaringealna razjeda*, perforacije, razjede, krvavitve v zgornjem delu prebavil [#] |
| Bolezni kože in podkožja | | alopecija [§] , pruritus [§] | izpuščaj, eritem | izpuščaj s fotosenzibilnostjo, posamezni primeri hudih kožnih reakcij, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo ⁺ |
| Bolezni-mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | mišično-skeletne (v kosteh, mišicah ali sklepih) bolečine, včasih hude ^{#§} | otekanje sklepov [§] | | atipični subtrohanterni in diafizni zlomi stegenice (neželeni učinki zdravil iz razreda difosfonatov) [#] osteonekroza čeljusti ^{§+} , stresni zlomi zgornjega dela stegenice ^{§+} |
| Splošne | | astenija [§] , | prehodni simptomi, | |

| | | | | |
|---|--|------------------------------|--|--|
| težave in spremembe na mestu aplikacije | | periferni edemi [§] | kot pri odzivu akutne faze (mialgija, splošno slabo počutje, redko povišana telesna temperatura), praviloma v povezavi z uvedbo zdravljenja [§] . | |
|---|--|------------------------------|--|--|

[#]Glejte poglavje 4.4

[§]Pogostnost v kliničnih preskušanjih je bila v skupini z zdravilom in placebom podobna.

*Glejte poglavji 4.2 in 4.4

[†]Ta neželeni učinek je bil ugotovljen med spremljanjem po prihodu zdravila na tržišče. Pogostnost je bila kot redka ocenjena na osnovi ustreznih kliničnih poskusov.

4.9 Preveliko odmerjanje

Kot posledica prekomernih peroralnih odmerkov se lahko pojavijo hipokalcemija, hipofosfatemija in neželeni učinki v zgornjem delu prebavil, kot so razdraženost želodca, zgaga, ezofagitis, gastritis ali razjeda.

Posebni napotki za zdravljenje prevelikega odmerjanja alendronata ni. Za vezavo alendronata naj bolnica pije mleko ali uporabi antacide. Zaradi tveganja za draženje požiralnika ne smemo izzvati bruhanja, bolnica pa mora ostati v povsem pokončnem položaju.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina:

Zdravila z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti, difosfonati

Oznaka ATC: M05B A04

Zdravilna učinkovina v zdravilu Steovess 70 mg, natrijev alendronat trihidrat, je difosfonat, ki zavira osteoklastno resorpcijo kosti brez neposrednega vpliva na tvorbo kosti.

Predklinične študije so pokazale, da se alendronat lokalizira predvsem na mestih aktivne resorpcije. Zdravilo zavre aktivnost osteoklastov, ne spremeni pa njihovega privabljanja oz. nastajanja ali vezave. Kost, ki se tvori med zdravljenjem z alendronatom, je normalne kakovosti.

Zdravljenje pomenopavzalne osteoporoze

Osteoporoza je opredeljena z zmanjšanjem MKG (mineralne kostne gostote) hrbtenice ali kolka za 2,5 standardni deviaciji pod povprečje za normalno mlado populacijo ali s predhodnimi zlomi krhkih kosti ne glede na MKG.

Terapevtsko enakovrednost 70 mg alendronske kisline (n = 519) enkrat tedensko in alendronata 10 mg na dan (n = 370) je pokazala enoletna multicentrična študija pri ženskah po menopavzi, ki so imele osteoporozo.

Po enem letu se je pri skupini, ki je jemala 70 mg odmerek enkrat tedensko, MKG ledvene hrbtenice glede na izhodiščno vrednost povišala povprečno za 5,1 % (95-odstotni IZ: 4,8 %, 5,4 %), pri skupini, ki je jemala 10 mg odmerek enkrat dnevno pa povprečno za 5,4 % (95-odstotni IZ: 5,0 %, 5,8 %). Povprečno zvečanje MKG na vratu stegenice je bilo pri skupini, ki je jemala 70 mg odmerek enkrat tedensko 2,3 %, pri skupini, ki je jemala 10 mg odmerek enkrat dnevno pa 2,9 %. MKG celotnega kolka se je v prvi skupini povprečno zvišala za 2,9 %, v drugi skupini pa za 3,1 %. Obe skupini sta si bili podobni tudi glede povišanja MKG na drugih mestih skeleta.

Učinke alendronata na kostno maso in pojavnost zlomov pri ženskah po menopavzi so raziskali v dveh začetnih, enako načrtovanih študijah učinkovitosti (n = 994) in v raziskavi FIT (Fracture Intervention Trial: n = 6.459).

V začetnih študijah učinkovitosti se je povprečna mineralna kostna gostota (MKG) hrbtenice, vratu stegenice oz. trohantra pri zdravljenju z alendronatom 10 mg/dan v primerjavi s placebom po treh letih zvišala za 8,8 %, 5,9 % oz. 7,8 %. Pomembno se je zvišala tudi MKG celotnega telesa. Delež bolnic, ki so se zdravile z alendronatom in so doživele enega ali več zlomov vretenc, se je v primerjavi s tistimi, ki so dobivale placebo, znižal za 48 % (alendronat 3,2 % v primerjavi s placebom 6,2 %). V dvoletnem podaljšku teh študij se je MKG hrbtenice in trohantra še naprej zviševala, MKG vratu stegenice in celotnega telesa pa sta se vzdrževali.

Raziskava FIT je obsegala dve s placebom nadzorovani študiji vsakodnevnega jemanja alendronata (5 mg na dan dve leti in 10 mg na dan še dodatno leto ali dve leti):

- FIT 1: Triletna študija pri 2.027 bolnicah, ki so imele ob začetku študije vsaj en (kompresijski) zlom vretenca. V tej študiji je dnevno jemanje alendronata zmanjšalo pojavnost ≥ 1 novega zloma vretenc za 47 % (alendronat 7,9 %, placebo 15,0 %). Poleg tega so ugotovili statistično značilno zmanjšanje pojavnosti zlomov kolka (1,1 % v primerjavi z 2,2 %, zmanjšanje za 51 %).
- FIT 2: Štiriletna študija pri 4.432 bolnicah z nizko kostno maso, vendar na začetku brez zloma vretenca. V tej študiji so pri analizi podskupine žensk z osteoporozo (37 % svetovne populacije, ki ustreza že omenjeni definiciji osteoporoze) opazili pomembno razliko v pojavnosti zlomov kolka (alendronat 1,0 % v primerjavi s placebom 2,2 %, 56 % zmanjšanje) in v pojavnosti ≥ 1 zlomov vretenc (2,9 % v primerjavi s 5,8 %, 50 % zmanjšanje).

Rezultati laboratorijskih preiskav

V kliničnih študijah so opazili asimptomatsko, blago in prehodno znižanje serumskega kalcija in fosfatov pri približno 18 % oziroma 10 % bolnic, ki so jemale alendronat 10 mg/dan v primerjavi s približno 12 % oziroma 3 % bolnic, ki so jemale placebo.

Pogostnost znižanja serumskega kalcija na $< 8,0$ mg/dl (2,0 mmol/l) in serumskega fosfata na $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) pa je bila v obeh zdravljenih skupinah podobna.

Pediatrična populacija

Uporabo natrijevega alendronata so proučevali na majhnem številu bolnikov, mlajših od 18 let, z nepopolno osteogenezo (*osteogenesis imperfecta*). Rezultati ne zadostujejo za potrditev uporabe natrijevega alendronata pri pediatričnih bolnikih z nepopolno osteogenezo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi (zjutraj na tešče in dve uri pred standardiziranim zajtrkom) je bila pri ženskah povprečna biološka uporabnost alendronata za odmerke od 5 do 70 mg v primerjavi z intravenskim referenčnim odmerkom 0,64 %. Biološka uporabnost se je pri zaužitju alendronata eno uro ali pol ure pred enotnim zajtrkom podobno zmanjšala na ocenjenih 0,46 % in 0,39 %. V študijah osteoporoze je bil alendronat učinkovit pri jemanju vsaj 30 minut pred prvim dnevnim obrokom hrane ali pijače.

Pri jemanju alendronata skupaj z enotnim zajtrkom ali do dve uri po njem je bila biološka uporabnost zanemarljiva. Zaradi sočasnega zaužitja alendronata in kave ali pomarančnega soka se je biološka uporabnost zmanjšala za približno 60 %.

Pri zdravih preiskovancih peroralna uporaba prednizona (20 mg trikrat dnevno, pet dni) ni povzročila klinično pomembne spremembe v peroralni biološki uporabnosti alendronata (povprečni porast od 20 % do 44 %).

Porazdelitev

Študije na podganah kažejo, da se alendronat po intravenskem dajanju 1 mg/kg prehodno porazdeli v mehka tkiva, potem pa se hitro prerazporedi v kosti ali se izloči z urinom. Pri človeku je povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja, brez kosti, vsaj 28 litrov. Po uporabi terapevtskih peroralnih odmerkov je koncentracija zdravila v plazmi premajhna za analitsko določitev (< 5 ng/ml). Vezava na plazemske beljakovine je pri ljudeh približno 78 %.

Presnova

Ni znakov, da bi se alendronat pri živalih ali človeku presnovil.

Izločanje

Po enkratnem intravenskem odmerku [¹⁴C]alendronata se je približno 50 % radioaktivnosti izločilo z urinom v 72 urah; v blatu so našli le malo ali nič radioaktivnosti.

Po enkratnem 10 mg intravenskem odmerku je bil renalni očistek alendronata 71 ml/min, sistemski očistek pa ni presegel 200 ml/min.

Za več kot 95 % so plazemske koncentracije padle v 6 urah po intravenski aplikaciji. Terminalni razpolovni čas pri ljudeh po oceni presega 10 let, kar odraža sproščanje alendronata iz okostja. Alendronat se ne izloča preko kislinskih ali bazičnih transportnih sistemov v ledvicah podgan in zato ni pričakovati, da bi pri ljudeh vplival na izločanje drugih zdravil po tej poti.

Značilnosti pri bolnicah

Predklinične študije kažejo, da se zdravilo, ki se ne odloži v kosteh, hitro izloči z urinom. Po kroničnem odmerjanju kumulativnih intravenskih odmerkov do 35 mg/kg pri živalih niso odkrili znakov zasičenja sprejema v kosti. Čeprav kliničnih podatkov ni na voljo, je izločanje skozi ledvice pri osebah z okvarjenim delovanjem ledvic verjetno manjše, podobno kot pri živalih. Zato je pri bolnicah z okvarjenim delovanjem ledvic mogoče pričakovati nekoliko večje 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.

V študijah uporabe alendronata med brejstjo pri podganah so med kotitvijo opazili distocijo, povezano s hipokalcemijo.

Študije na podganah so ob uporabi velikih odmerkov pokazale večjo incidenco nepopolne fetalne osifikacije. Pomen tega za ljudi ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev dihidrogencitrat
citronska kislina, brezvodna
natrijev hidrogenkarbonat
natrijev karbonat, brezvodni
aroma jagode [maltodekstrin (koruzni), arabski gumi, propilenglikol (E 1520), naravnim identične arome]
kalijev acesulfamat
sukraloza

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila glede temperaturnih pogojev niso potrebna posebna navodila. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Šumeče tablete so na voljo v dvojnih trakovih iz večplastne folije (papir / polietilen / aluminij / Zn-ionomer) z 2 v posamezno enoto pakiranima šumečima tabletama v dvojnemi traku.

Pakiranja s 4, 12 ali 24 šumečimi tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Po raztapljanju je zdravilo bistra brezbarvna raztopina.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

EffRx Pharma GmbH
Stölpchenweg 37
14109 Berlin
Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-1734/13

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja: 11.07.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14.01.2014