

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

TEVANATE 70 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 70 mg alendronske kisline (81,2 mg natrijevega alendronata monohidrata). Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele ali sivo bele, na vrhu ploščate okrogle tablete s poševnimi robovi, z vtisnjeno oznako T na eni strani in brez oznak na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje postmenopavzalne osteoporoze. Alendronska kislina zmanjša tveganje za vertebralne zlome in za zlome kolka.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Da bi zagotovili ustrezno absorpcijo alendronata

Alendronsko kislino morajo bolniki jemati le z navadno vodo najmanj 30 minut pred prvim dnevnim obrokom hrane, pijače ali drugih zdravil. Druge pijače (vključno z mineralno vodo), hrana in nekatera zdravila lahko zmanjšajo absorpcijo alendronske kisline (glejte poglavje 4.5).

Da bi olajšali pot zdravila v želodec ter tako zmanjšali tveganje lokalnega draženja in draženja požiralnika oziroma neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4)

- Alendronsko kislino morajo bolniki pogoltniti zjutraj, ko vstanejo, s polnim kozarcem vode (ne manj kot 200 ml).
- Bolniki morajo pogoltniti celo tableto. Bolniki tablete ne smejo drobiti, žvečiti ali je raztopiti v ustih zaradi tveganja razjed v ustih in žrelu.
- Bolniki se ne smejo uleči, dokler ne zaužijejo prvega dnevnega obroka, kar mora biti najmanj 30 minut po jemanju tablete.
- Bolniki se ne smejo uleči še najmanj 30 minut po uporabi tablete.
- Alendronske kisline bolniki ne smejo jemati pred spanjem ali preden zjutraj vstanejo.

Bolnice morajo jemati dodatke kalcija in vitamina D, če ju ne dobijo dovolj s hrano (glejte poglavje 4.4).

Optimalno trajanje zdravljenja osteoporoze z difosfonati še ni določeno. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja z alendronsko kislino je treba periodično ponovno oceniti glede na koristi in tveganja za posameznega bolnika, še posebno po 5 letih ali več uporabe.

Uporaba pri starejših bolnikih

V kliničnih študijah ni bilo od starosti odvisnih razlik v učinkovitosti ali varnosti alendronske kisline. Pri starostnikih odmerka torej ni potrebno prilagajati.

Uporaba pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem

Pri bolnikih s hitrostjo glomerulne filtracije nad 35 ml/min odmerka ni potrebno prilagajati. Ker ni dovolj izkušenj, alendronska kislina ni priporočljiva pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem, ki imajo hitrost glomerulne filtracije manj kot 35 ml/min.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let)

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

Zdravila Tevanate 70 mg tablete niso preučevali pri zdravljenju osteoporoze, ki jo povzročajo glukokortikoidi.

4.3 Kontraindikacije

- Nepravilnosti v požiralniku in drugi dejavniki, ki upočasnjujejo njegovo praznjenje, na primer striktura ali ahalazija.
- Nezmožnost stati ali sedeti pokonci najmanj 30 minut.
- Preobčutljivost za alendronske kislino ali katerokoli od pomožnih snovi.
- Hipokalciemija.
- Glejte tudi poglavje 4.4

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Alendronska kislina lahko povzroči lokalno draženje sluznice zgornjih prebavil. Zaradi možnega poslabšanja osnovne bolezni morate biti previdni pri predpisovanju alendronske kisline bolnikom z aktivnimi težavami zgornjih prebavil, kot so disfagija, boleznj požiralnika, gastritis, duodenitis ter razjede in pri bolnikih z večjimi boleznimi prebavil v nedavni anamnezi (v zadnjem letu), na primer peptično razjedo, aktivnimi krvavitvami iz prebavil ali kirurškim posegom v zgornjih prebavilih razen piloroplastike (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z dokazanim Barrettovim požiralnikom mora zdravnik pretehtati koristi in možna tveganja zdravljenja z alendronatom pri vsakem posameznem bolniku.

Pri bolnikih, ki so jemali alendronske kislino, so opazili reakcije v požiralniku, na primer ezofagitis, razjede in erozije požiralnika, ki jim je redko sledila striktura požiralnika; včasih so bili ti učinki hudi in so zahtevali bolnišnično zdravljenje. Zato morajo biti zdravniki pozorni na vse znake ali simptome, ki bi kazali na morebitno reakcijo v požiralniku. Bolnikom morate naročiti, naj prekinajo zdravljenje z alendronske kislino in obiščejo zdravnika, če začnejo opazovati simptome razdraženja požiralnika, kot so disfagija, bolečina med požiranjem, retrosternalna bolečina, novonastala zgaga ali poslabševanje že obstoječe.

Tveganje hudih neželenih učinkov na požiralniku je večje pri bolnikih, ki alendronske kislino ne jemljejo ustrezno oziroma nadaljujejo z jemanjem še po pojavu simptomov, ki kažejo na razdraženje požiralnika. Zelo pomembno je, da imajo bolniki na voljo celotna navodila za odmerjanje ter da jih razumejo (glejte poglavje 4.2). Bolnikom morate povedati, da se tveganje težav s požiralnikom poveča, če ne upoštevajo navodil.

Čeprav v obširnih kliničnih študijah niso opazili povečanega tveganja, so v postmarketinških poročilih omenjali redke bolnike z razjedami na želodcu in dvanajstniku, med katerimi so bile posamezne hude in z zapleti. Vzročne povezave ni mogoče izključiti.

Bolnikom morate naročiti, naj v primeru, da pozabijo vzeti odmerek alendronske kisline, vzamejo eno tableto zjutraj potem, ko se spomnijo. Ne smejo vzeti dveh tablet v enem dnevu, temveč naj nadaljujejo z jemanjem po ene tablete enkrat na teden, kot so prvotno načrtovali na izbrani dan.

Alendronska kislina ni priporočljiva za bolnike z ledvičnim popuščanjem, ki imajo hitrost glomerulne filtracije pod 35 ml/min (glejte poglavje 4.2).

Upoštevati morate, da ima osteoporoza lahko tudi druge vzroke poleg pomanjkanja estrogena in staranja.

Hipokalciemijo morate odpraviti pred uvedbo zdravljenja z alendronsko kislino (glejte poglavje 4.3). Učinkovito je treba zdraviti tudi druge motnje presnove mineralov (na primer pomanjkanje vitamina D in hipoparatiroidizem). Pri bolnikih z naštetimi motnjami morate med zdravljenjem z alendronsko kislino spremljati kalcij v serumu in simptome hipokalciemije.

Zaradi pozitivnega učinka alendronske kisline na mineralno kostno gostoto lahko med zdravljenjem opazimo zmanjšanje kalcija in fosfatov v serumu. Običajno je blago in asimptomatsko, vendar so poročali o redkih bolnikih s simptomatsko hipokalciemijo, ki je bila včasih huda, pogosto pa so bili bolniki nagnjeni k njej zaradi sočasnih bolezni (na primer hipoparatiroidizma, pomanjkanja vitamina D in malabsorpcije kalcija).

Za bolnike, ki jemljejo glukokortikoide, je torej še posebej pomembno, da zagotovite ustrezen vnos kalcija in vitamina D.

Pri bolnikih, ki so jemali disfosfonate, so poročali o bolečinah v kosteh, sklepih in/ali mišicah. Po izkušnjah v obdobju trženja zdravila so bili ti simptomi le redko hudi in/ali onesposablajoči (glejte poglavje 4.8). Čas do pojava simptomov je bil od enega dneva do več mesecev po začetku zdravljenja. Pri večini bolnikov so se težave zmanjšale po prenehanju zdravljenja. Pri delu bolnikov so se simptomi ponovili ob ponovni uvedbi istega zdravila ali drugega disfosfonata.

Pri zdravljenju z difosfonati, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze, so poročali o atipičnih subtrohanternih zlomih stegenice in zlomih diafize stegenice. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavljajo kjerkoli na stegenici, od mesta tik pod malim trohanterjem do tik nad suprakondilarno grčo. Zlomi so se pojavljali po minimalni poškodbi ali brez nje. Nekateri bolniki občutijo bolečino v stegnu ali dimljah, ki je pogosto povezana z značilnostmi stresnega zloma in se pojavi več tednov ali mesecev pred pojavom popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski; zato je treba pri bolnikih, ki so utrpeli zlom srednjega dela stegenice in se zdravijo z difosfonati, pregledati tudi kontralateralno stegenico. Poročali so tudi o slabem celjenju teh zlomov. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z difosfonati do pregleda, na katerem bo ovrednoteno razmerje med koristmi in tveganji za posameznega bolnika.

Bolnikom je treba svetovati, naj v času zdravljenja z difosfonati sporočijo kakršnekoli bolečine v stegnu, kolku ali dimljah, vsakega bolnika z navedenimi simptomi pa je treba pregledati glede nepopolnega zloma stegenice.

Pri bolnikih z rakom, zdravljenih z režimi, ki so primarno vključevali difosfonate, aplicirane intravensko, so poročali o osteonekrozi čeljustnice, večinoma povezani z ekstrakcijo zob ali lokalno okužbo (vključno z osteomielitisom) ali obojim. Mnogi od tovrstnih bolnikov so prejeli tudi kemoterapijo in kortikosteroide. O osteonekrozi čeljustnice so poročali tudi pri bolnikih z osteoporozo, ki so jemali difosfonate peroralno.

Pri oceni posameznikovega tveganja za razvoj osteonekroze čeljustnic je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

- jakost disfosfonatov (največja pri zoledronski kislini), pot uporabe (glejte zgoraj) in kumulativni odmerek,

- rak, kemoterapijo, radioterapijo, kortikosteroide, kajenje,
- anamnezo boleznih zob, slabo ustno higieno, bolezen dlesni, invazivni zobozdravniški poseg in slabo prilegajočo zobno protezo.

Pred začetkom zdravljenja s peroralnimi disfosfonati naj bolniki s slabim stanjem zob po potrebi opravijo preventivni zobozdravniški pregled.

Med zdravljenjem se morate pri tovrstnih bolnikih izogibati invazivnim zobozdravniškim posegom, če je mogoče. Če se pri bolniku pojavi osteonekroza čeljustnice med zdravljenjem z difosfonati, lahko zobozdravniška operacija poslabša stanje. Ni podatkov, ali prekinitev zdravljenja z difosfonati zmanjša tveganje osteonekroze čeljustnice pri bolnikih, ki potrebujejo zobozdravniške posege.

Načrt obravnavanja posameznega bolnika določi njegov zdravnik po svoji klinični presoji na podlagi individualne ocene koristi in tveganja.

Med zdravljenjem z disfosfonati je treba bolnike spodbujati, da vzdržujejo dobro ustno higieno, da redno hodijo na zobozdravniške preglede in da poročajo o kakršnihkoli simptomih v ustih, kot so majavost zob, bolečina ali otekanje.

V obdobju trženja zdravila so redko poročali o resnih kožnih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksični epidermalni nekrolizi.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Hrana, pijača (vključno z mineralno vodo), dodatki kalcija, antacidi in nekatera peroralna zdravila lahko motijo absorpcijo alendronske kisline ob sočasnem zaužitju. Bolniki morajo zato počakati najmanj 30 minut po jemanju alendronske kisline, preden smejo vzeti katerokoli drugo peroralno zdravilo (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Drugih klinično pomembnih medsebojnih delovanj alendronske kisline z zdravili ne pričakujemo. Številne bolnice so v kliničnih študijah ob alendronski kislini zdravili tudi z estrogenom (intravaginalno, transdermalno ali peroralno). Opazili niso nobenih neželenih učinkov, ki bi jih lahko pripisali sočasnemu jemanju.

Ker so nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) povezana z draženjem prebavil, moramo biti pri sočasni uporabi z alendronatom previdni.

Čeprav specifičnih študij o medsebojnem delovanju niso izvajali, so bolnice v kliničnih študijah alendronsko kislino jemale sočasno s širokim razponom običajno predpisovanih zdravil brez dokazov o kliničnih neželenih medsebojnih delovanjih.

4.6 Nosečnost in dojenje

Uporaba med nosečnostjo

Nosečnice ne smejo jemati alendronske kisline. O uporabi alendronske kisline pri nosečnicah ni ustreznih podatkov. Študije na živalih ne kažejo neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu ali postnatalni razvoj. Alendronska kislina je pri brejih podganah povzročila distocijo, povezano s hipokalcemijo (glejte poglavje 5.3).

Uporaba med dojenjem

Ni znano, ali se alendronska kislina izloča v materino mleko pri ljudeh. Doječe matere ne smejo jemati alendronske kisline.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost za vožnjo ali upravljanje s stroji niso izvedli. Vendar pa lahko nekateri neželeni učinki, o katerih so poročali med uporabo alendronske kisline, vplivajo na sposobnost nekaterih bolnikov za vožnjo ali upravljanje strojev. Vplivi alendronske kisline se lahko razlikujejo (glej poglavje 4.8)

4.8 Neželeni učinki

V enoletni študiji pri ženskah z osteoporozo v obdobju po menopavzi je bila skupna varnost tablet alendronske kisline po 70 mg (n = 519) podobna tisti ob alendronski kislini po 10 mg/dan (n = 370).

V dveh triletnih študijah s praktično enakim načrtom pri ženskah v obdobju po menopavzi (alendronska kislina po 10 mg: n = 196, placebo: n = 397) sta si bila skupna profila varnosti alendronske kisline po 10 mg/dan in placebo podobna.

Neželeni učinki, o katerih so raziskovalci menili, da so mogoče, verjetno ali gotovo povezani z zdravilom, so predstavljeni v preglednici, če so se pojavljali pri ≥ 1 % bolnic v kateri od skupin v enoletni študiji ali pri ≥ 1 % bolnic, ki so jemale alendronsko kislino po 10 mg/dan, in z večjo pojavnostjo kot ob placebo v triletnih študijah.

	Enoletna študija (%)		Triletni študiji (%)	
	alendronska kislina po 70 mg enkrat/teden (n = 519)	alendronska kislina po 10 mg/dan (n = 370)	alendronska kislina po 10 mg/dan (n = 196)	placebo (n = 397)
<i>Bolezni prebavil</i>				
trebušne bolečine	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
slabost	1,9	2,4	3,6	4,0
napihnjenost trebuha	1,0	1,4	1,0	0,8
zaprtje	0,8	1,6	3,1	1,8
diareja	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 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

O naslednjih neželenih učinkih so poročali v kliničnih študijah ali postmarketinškem spremljanju ali obojem:

[zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)].

<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
Redki:	preobčutljivostne reakcije, vključno s koprivnico in agioedemom
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
Redki:	simptomatska hipokalcemija, pogosto v povezavi s predisponirajočimi stanji
<i>Bolezni živčevja</i>	
Pogosti:	glavobol, omotica [†]
Občasni:	disgevizija [†]
<i>Očesne bolezni</i>	
Občasni:	vnetje oči (uveitis, skleritis, episkleritis)
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	
Pogosti:	vrtočlavica [†]
<i>Bolezni prebavil</i>	
Pogosti:	trebušne bolečine, dispepsija, zaprtje, diareja, flatulenca, razjeda na požiralniku,* disfagija,* napihnjenost trebuha, regurgitacija kisline
Občasni:	slabost, bruhanje, gastritis, ezofagitis,* erozije požiralnika,* melena [†]
Redki:	striktura požiralnika,* razjede v ustih in žrelu,* perforacije, razjede in krvavitve v zgornjih prebavilih [§] (glejte poglavje 4.4)
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
Pogosti:	alopecija [†] , srbenje [†]
Občasni:	izpuščaj, eritem
Redki:	izpuščaj s fotosenzitivnostjo, huda kožna reakcija, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo [‡]
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
Zelo pogosti:	mišično-skeletne bolečine (v kosteh, mišicah ali sklepih), ki so včasih hude ^{†§}
Pogosti:	otekanje sklepov
Redki:	osteonekroza čeljustnice ^{†§} , atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice (za difosfonate značilen neželeni učinek) [‡]
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
Pogosti:	astenija [†] , periferni edem [†]
Redki:	prehodni simptomi kot pri akutnem odzivu (mialgija, splošno slabo počutje in redko mrzlica), značilno v povezavi z uvedbo zdravljenja [†]
[§] glejte poglavje 4.4 [†] pogostnost v kliničnih preskušanjih je bila podobna pri skupini, ki je prejela zdravilo in skupini, ki je prejela placebo. [*] glejte poglavji 4.2 in 4.4 [‡] ta neželeni učinek je bil ugotovljen v obdobju trženja. Redka pogostnost je bila ocenjena na osnovi ustreznega kliničnega preskušanja. [‡] ugotovljeno v izkušnjah v obdobju trženja.	

4.9 Preveliko odmerjanje

Peroralno preveliko odmerjanje lahko povzroči hipokalcemijo, hipofosfatemijo in neželene učinke v zgornjih prebavilih, kot so težave z želodcem, zgaga, ezofagitis, gastritis ali razjeda.

Specifičnih podatkov o zdravljenju zaradi prevelikega odmerjanja alendronske kisline ni. Bolnik naj popije mleko ali vzame antacid, da se bo alendronat vezal nanju. Zaradi tveganja za razdraženje požiralnika ne smete sprožati bruhanja, bolnik pa mora ostati povsem v pokončnem položaju.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Zdravilna učinkovina je difosfonat, ki zavira resorpcijo kosti preko osteoklastov, brez neposrednega učinka na tvorjenje kosti. Predklinične študije so pokazale, da se alendronska kislina prednostno porazdeljuje v predele, kjer poteka aktivna resorpcija kosti. Zavira dejavnost osteoklastov, ne da bi vplivala na njihov nabor ali pritrjevanje. Kost, ki se tvori med zdravljenjem z alendronske kislino, je normalne kakovosti.

Zdravljenje bolnic s postmenopavzno osteoporozo

Osteoporozo opredeljujemo kot zmanjšanje mineralne kostne gostote (MKG) hrbtenice ali kolka za 2,5 standardni deviaciji pod povprečno vrednostjo pri normalni mladi populaciji, ali v primeru predhodnega fragilnega zloma, ne glede na mineralno kostno gostoto.

Terapevtsko enakovrednost alendronske kisline po 70 mg enkrat na teden (n = 519) in alendronske kisline po 10 mg/dan (n = 370) so dokazali v enoletni multicentrični študiji pri ženskah z osteoporozo v obdobju po menopavzi. Srednje povečanje mineralne kostne gostote v ledveni hrbtenici od izhodišča je po enem letu znašalo 5,1 % (95 - % interval zaupanja 4,8 do 5,4 %) pri bolnicah, ki so jemale odmerek po 70 mg enkrat na teden, in 5,4 % (95-% interval zaupanja 5,0 do 5,8 %) ob odmerku po 10 mg/dan. Srednje povečanje mineralne gostote je bilo 2,3 oziroma 2,9 % v vratu stegenice in 2,9 oziroma 3,1 % skupno v kolku ob odmerkih po 70 mg enkrat na teden ter 10 mg/dan. Proučevani skupini sta si bili podobni tudi po povečanju mineralne kostne gostote v drugih delih okostja.

Učinek alendronske kisline na kostno maso in pojavnost zlomov pri ženskah v obdobju po menopavzi so proučevali v dveh začetnih študijah o učinkovitosti z enakim načrtom (n = 994), kot tudi v študiji FIT (Fracture Intervention Trial) (n = 6.459).

V začetnih študijah o učinkovitosti je srednje povečanje mineralne kostne gostote ob alendronski kislini po 10 mg/dan v primerjavi s placebom po 3 letih znašalo 8,8 %, 5,9 % in 7,8 % v hrbtenici, vratu stegenice oziroma trohantru. Signifikantno se je povečala tudi mineralna kostna gostota v celotnem telesu. Delež bolnic, ki so doživele enega ali več zlomov vretenc, se je ob alendronski kislini zmanjšal za 48 % v primerjavi s placebom (3,2 % ob alendronski kislini v primerjavi s 6,2 % ob placebu). V dvoletnem podaljškem omenjenih študij se je mineralna kostna gostota v hrbtenici in trohantru še naprej povečevala, medtem ko se je v vratu stegenice in celotnem telesu ohranjala.

Študija FIT je vključevala dva s placebom nadzorovana dela, kjer so bolnice vsak dan jemale alendronske kislino (po 5 mg/dan dve leti in po 10 mg eno ali dve dodatni leti).

- Študija FIT 1 je trajala 3 leta in zajela 2.027 bolnic, ki so na izhodišču imele najmanj en zlom vretenc (kompresijski). V tej študiji je alendronska kislina z odmerjanjem vsak dan zmanjšala pojavnost ≥ 1 novega zloma vretenc za 47 % (7,9 % ob alendronski kislini v primerjavi s 15,0 % ob placebu). Poleg tega so opazili statistično signifikantno zmanjšanje pojavnosti zlomov kolka (1,1 % v primerjavi z 2,2 %, 51 - % zmanjšanje).
- Študija FIT 2 je trajala 4 leta in zajela 4432 bolnic z majhno kostno maso, toda brez zloma vretenc na izhodišču. V študiji so opazili signifikantno razliko pri analizi podskupine žensk z osteoporozo (37 % skupne populacije, ki je ustrezalo zgornji opredelitvi osteoporozo) v pojavnosti zlomov kolka (1,0 % ob alendronski kislini v primerjavi z 2,2 % ob placebu, 56 - % zmanjšanje) in pojavnosti ≥ 1 zloma vretenc (2,9 % v primerjavi s 5,8 %, 50 - % zmanjšanje).

Pediatrična populacija:

Natrijev alendronat so proučevali pri majhnem številu bolnikov z imperfektno osteogenezo, mlajših od 18 let. Rezultatov ni dovolj, da bi potrdili njihovo uporabo pri otrocih z imperfektno osteogenezo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Peroralna srednja biološka uporabnost alendronske kisline pri ženskah za odmerke v razponu od 5 do 70 mg v primerjavi z referenčnim intravenskim odmerkom je 0,64 %, ob jemanju po nočnem postu in dve uri pred standardiziranim zajtrkom. Biološka uporabnost se zmanjša podobno na ocenjenih 0,46 oziroma 0,39 %, če bolnice alendronsko kislino zaužijejo eno uro do pol ure pred standardiziranim zajtrkom. V študijah pri bolnicah z osteoporozo je bila alendronska kislina učinkovita, če so jo bolnice jemale najmanj 30 minut pred prvim dnevnim obrokom hrane ali pijače.

Če so bolnice alendronsko kislino jemale ob standardiziranem zajtrku ali do dve uri po njem, je bila biološka uporabnost zanemarljiva. Sočasno jemanje alendronske kisline s kavo ali pomarančnim sokom je zmanjšalo biološko uporabnost za okoli 60 %.

Pri zdravih prostovoljcih peroralni prednizolon (v odmerku po 20 mg trikrat na dan 5 dni) ni klinično pomembno vplival na peroralno biološko uporabnost alendronske kisline (povprečno povečanje od 20 do 44 %).

Porazdelitev

Študije pri podganah so pokazale, da se alendronska kislina prehodno porazdeli v mehka tkiva po intravenskem dajanju odmerka 1 mg/kg, nato pa se hitro prerazporedi v kost ali izloči z urinom. Srednji volumen porazdelitve v ravnovesnem stanju izven kosti je pri ljudeh najmanj 28 litrov. Koncentracija zdravilne učinkovine v plazmi po zaužitju peroralnega terapevtskega odmerka je pod mejo detekcije z analizo (< 5 ng/ml). Vezava na beljakovine v plazmi pri ljudeh znaša približno 78 %.

Presnova

Ni dokazov, da bi se alendronska kislina v človeškem ali živalskem organizmu presnavljala.

Izločanje

Po enkratnem intravenskem odmerku [¹⁴C]-alendronske kisline se približno 50 % radioaktivnosti izloči z urinom v 72 urah, medtem ko so v blatu izmerili le malo ali nič radioaktivnosti. Po enkratnem intravenskem odmerku po 10 mg je ledvični očistek alendronske kisline znašal 71 ml/min, sistemski očistek pa ni presegal 200 ml/min. V 6 urah po intravenskem dajanju koncentracija v plazmi upade za več kot 95 %. Ocenjena končna razpolovna doba alendronske kisline je več kot 10 let, kar odraža njeno počasno sproščanje iz okostja. Alendronska kislina se ne izloča preko kislinkega ali bazičnega transportnega sistema v ledvicah podgan, zato ne pričakujemo, da bi motila izločanje drugih zdravil preko omenjenih sistemov pri ljudeh.

Značilnosti pri bolnicah

Predklinične študije so pokazale, da se zdravilna učinkovina, ki se ne naloži v kosteh, hitro izloči z urinom. Po kroničnem odmerjanju s kumulativnimi intravenskimi odmerki do 35 mg/kg pri živalih niso opazili zasičenja privzema v kost. Čeprav ni kliničnih podatkov, je verjetno, da se podobno kot pri živalskih modelih izločanje alendronske kisline preko ledvic zmanjša pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem. Pri njih lahko torej pričakujemo nekoliko večje nalaganje alendronske kisline v kosti (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne

kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije pri podganah so pokazale, da je bilo zdravljenje z alendronsko kislino med nosečnostjo povezano z distocijo pri samicah med porodom, zaradi hipokalcemije. Fetusi pri podganah, ki so jim dajali velike odmerke, so kazali povečano pojavnost nepopolne osifikacije. Pomen za ljudi ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza (E460)
premrežen natrijev karmelozat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminijasto/aluminijasti pretisni omoti.
Pretisni omoti po 2, 4, 8, 12 in 40 tablet ali 50 tablet v vsebniku za bolnišnično uporabo.
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

TEVA Pharma B.V., Computerweg 10, 3542 DR Utrecht, Nizozemska

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

5363-I-931/09 (4 tablete)
5363-I-932/09 (12 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 29.05.2006
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 31.03.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22.11.2012