

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. IME ZDRAVILA

Natrijev alendronat Accord 70 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 70 mg alendronske kisline (v obliki natrijevega alendronata).

Pomožne snovi: ena tableta vsebuje 272,07 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bela do sivkasto bela, ovalna, bikonveksna tableta, ki ima na eni strani vtisnjeno oznako »AHI«, in gladka na drugi strani.

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje pomenopavzne osteoporoze. Alendronska kislina zmanjšuje tveganje za zlome vretenc in kolkov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena tableta 70 mg enkrat na teden. Optimalno trajanje zdravljenja osteoporoze z bisfosfonati še ni določeno. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Natrijev alendronat Accord 70 mg tablete je treba periodično ponovno oceniti glede na koristi in tveganja za posameznega bolnika, še posebno po 5 letih ali več uporabe.

Starejši bolniki

V kliničnih preskušanjih niso ugotovili nobenih razlik v učinkovitosti ali varnosti uporabe alendronske kisline, ki bi bile odvisne od bolnikove starosti. Zato pri starejših bolnikih prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Ledvična okvara

Pri bolnikih, pri katerih je hitrost glomerularne filtracije (GFR - glomerular filtration rate) večja od 35 ml/min, prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih z okvaro ledvic, pri katerih je hitrost glomerularne filtracije (GFR) manjša od 35 ml/min, uporaba tablet alendronske kisline ni priporočljiva, ker tovrstnih izkušenj še ni.

Paediatrična populacija

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

Uporabe zdravila Natrijev alendronat Accord 70 mg tablete za zdravljenje z glukokortikoidi povzročene osteoporoze niso preučevali.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Za zadostno absorpcijo alendronske kisline:

Tableto alendronske kisline morate vzeti le z navadno vodo najmanj 30 minut pred zaužitjem prvega obroka hrane, pijače ali drugih zdravil v tem dnevu. Druge pijače (vključno z mineralno vodo), hrana in nekatera zdravila, utegnejo zmanjšati absorpcijo alendronske kisline (glejte poglavje 4.5).

Za hiter prehod v želodec in s tem za zmanjšanje tveganja za lokalno draženje in draženja požiralnika oziroma neželene učinke (glejte poglavje 4.4.):

- Tablete alendronske kisline je treba pogoltniti cele takoj zjutraj po vstajanju, s polnim kozarcem vode (ne manj kot 200 ml ali 7 tekočinskih unč).
- Bolniki ne smejo tablet žvečiti, drobiti ali pustiti, da se raztopijo v ustih, ker obstaja tveganje za nastanek razjede v ustih ali žrelu.
- Bolniki ne smejo leči, dokler ne zaužijejo prvega dnevnega obroka hrane, kar pa ne sme biti prej kot 30 minut po zaužitju tablete.
- Bolniki ne smejo leči še vsaj 30 minut po zaužitju alendronske kisline.
- Tablet alendronske kisline se ne sme vzeti pred spanjem ali pred jutranjim vstajanjem.

Če je s hrano vnešena količina kalcija in vitamina D nezadostna, morajo bolniki prejemati dodatni kalcij in vitamin D (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Uporaba alendronske kisline je kontraindicirana pri:

- preobčutljivosti na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- nepravilnostih v požiralniku in drugih dejavnikih, ki otežujejo praznjenje požiralnika, kot sta zožitev ali ahalazija;
- nezmožnosti stati ali sedeti vzravnano vsaj 30 minut;
- hipokalcemiji.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Neželeni učinki na zgornji del prebavil

Alendronska kislina lahko povzroči lokalno draženje sluznice zgornjega dela prebavil. Ker se obstoječa bolezen lahko poslabša, je potrebna previdnost pri uporabi tablet alendronske kisline pri bolnikih z aktivnimi težavami v zgornjem delu prebavil, kot so disfagija, bolezen požiralnika, gastritis, vnetje dvanajstnika, razjede, ali novejša anamneza (v preteklem letu) pomembnejših boleznih prebavil, kot je peptični ulkus, ali aktivna krvavitev iz prebavil, ali kirurški poseg v zgornjem delu prebavil, razen piloroplastike (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z znanim Barrettovim požiralnikom mora zdravnik pretehtati koristi in morebitna tveganja zdravljenja z alendronatom pri vsakem bolniku posebej.

Pri bolnikih, ki so dobivali alendronsko kislino, so poročali o neželenih učinkih v požiralniku (včasih hudih, zaradi katerih je bila potrebna hospitalizacija), na primer o vnetju požiralnika, razjedah požiralnika in eroziji požiralnika, ki jim je v redkih primerih sledilo zoženje požiralnika ali perforacija. Zato morajo biti zdravniki pozorni na vsak znak ali simptom, ki bi lahko pomenil možnost reakcije v požiralniku, bolnike pa je treba poučiti, da morajo prekiniti jemanje tablet alendronske kisline in poiskati zdravniško pomoč, če se pojavijo simptomi razdraženega požiralnika, kot so disfagija, bolečine pri požiranju ali retrosternalna bolečina, prvi pojav zgage ali njeno poslabšanje.

Nevarnost resnejših težav s požiralnikom se je pokazala v večji meri pri bolnikih, ki tablet alendronske kisline ne jemljejo redno in/ali ne prekinejo uživanja tablet alendronske kisline po razvoju simptomov, ki kažejo na draženje požiralnika. Zelo pomembno je, da so bolniku na voljo popolna navodila o odmerjanju in da jih ta razume (glejte poglavje 4.2). Bolniki morajo biti seznanjeni s tem, da lahko neupoštevanje teh navodil poveča tveganje za težave s požiralnikom.

Čeprav v obsežnih kliničnih preskušanjih ni bilo opaziti večjega tveganja, so (po začetku trženja) redko poročali o razjedah na želodcu in dvanajstniku; nekatere od njih so bile hude in so jih spremljali zapleti.

Osteonekroza čeljustnice

Pri bolnikih z rakom, ki so se zdravili predvsem intravensko, vključno z uporabo bisfosfonatov, poročajo o osteonekrozi čeljustnice, običajno povezani z ekstrakcijo zoba in/ali lokalno okužbo (vključno z vnetjem kostnega mozga). Veliko teh bolnikov je dobivalo tudi kemoterapijo in kortikosteroide. O osteonekrozi čeljusti poročajo tudi pri bolnikih z osteoporozo, ki so jemali peroralne bisfosfonate.

Pri oceni tveganja posameznika za razvoj osteonekroze čeljusti je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

- jakost bifosfonata (višja za zoledronsko kislino), način dajanja zdravila (glejte zgoraj) in kumulativni odmerek
- diagnoza raka, kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi, kajenje
- dentalna bolezen v anamnezi, slaba ustna higiena, periodontalna bolezen, invazivni zobozdravstveni posegi in slabo pritrjene zobne proteze

Pred zdravljenjem z bisfosfonati je treba opraviti zobozdravniški pregled z ustrezno preventivno zobozdravstveno oskrbo pri bolnikih s slabim dentalnim stanjem.

Med zdravljenjem se morajo ti bolniki, kolikor je mogoče, izogibati invazivnim zobozdravstvenim posegom. Pri bolnikih, pri katerih se je med zdravljenjem z bisfosfonati razvila osteonekroza čeljustnic, lahko kirurški poseg stanje še poslabša. Za bolnike, ki potrebujejo zobozdravstvene posege, ni na voljo podatkov, ki bi govorili o tem, ali prekinitve zdravljenja z bisfosfonati zmanjša nevarnost osteonekroze čeljustnice.

Klinična presoja lečečega zdravnika mora biti vodilo za načrt obravnave bolnika, ki temelji na individualni oceni koristi in tveganja.

Med zdravljenjem z bisfosfonati je treba vse bolnike spodbujati k ohranjanju dobre ustne higiene, opravljanju rutinskih zobozdravstvenih pregledov in poročanju o vsakršnih peroralnih simptomih, kot so na primer majavost zob, bolečine ali otekanje.

Osteonekroza zunanjega slušnega kanala

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

Mišičnoskeletne bolečine

Pri bolnikih, ki jemljejo bisfosfonate, so poročali o bolečinah v kosteh, sklepih in/ali mišicah. Po izkušnjah v postmarketinški fazi so bili ti simptomi le redkokdaj hudi in/ali so povzročili delovno nezmožnost (glejte poglavje 4.8). Čas do pojava simptomov je bil različen, od enega dneva do več mesecev po začetku zdravljenja. Simptomi so pri večini bolnikov izginili po prenehanju zdravljenja. Pri enem delu skupine so se simptomi ponovili, ko so bolniki spet začeli uporabljati isto zdravilo ali drugi bisfosfonat.

Atipični zlomi stegenice

Pri zdravljenju z bisfosfonati, 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 bisfosfonati, 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 bisfosfonati do pregleda, na katerem bo ovrednoteno razmerje med koristmi in tveganji za posameznega bolnika.

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

Kožne reakcije

V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o posameznih primerih hudih kožnih reakcij, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo

Pozabljeni odmerek

JAZMP-T/001-27.03.2019

Bolnike je treba poučiti, da morajo, če so pozabili vzeti odmerek tablete alendronske kisline enkrat na teden, vzeti eno tableto naslednje jutro, ko se spomnijo. Istega dne ne smejo vzeti dveh tablet, temveč morajo še naprej jemati eno tableto enkrat na teden, na izbrani dan kot so prvotno načrtovali.

Ledvična okvara

Uporaba tablet alendronske kisline ni priporočljiva za bolnike z ledvično okvaro, pri katerih je GFR manjša od 35 ml/min (glejte poglavje 4.2).

Presnova kosti in mineralov

Upoštevati je treba druge vzroke osteoporoze, ne le pomanjkanje estrogena, staranje in uporabo glukokortikoidov.

Hipokalcemijo je treba odpraviti pred začetkom zdravljenja z alendronsko kislino (glejte poglavje 4.3). Odpraviti je treba tudi druge motnje, ki vplivajo na presnovo mineralov (na primer pomanjkanje vitamina D in hipoparatiroidizem). Pri bolnikih, ki imajo tovrstne težave, je treba med zdravljenjem z alendronsko kislino spremljati vrednosti kalcija v serumu in simptome hipokalcemije.

Zaradi pozitivnega vpliva alendronata na povečanje kostne mineralizacije, se lahko zlasti pri bolnikih, ki jemljejo glukokortikoide in pri katerih je lahko absorpcija kalcija manjša, pojavi znižanje ravni kalcija in fosfata v plazmi, ki je večinoma majhno in asimptomatsko. Vendar so poročali tudi o nekaj redkih primerih simptomatske hipokalcemije, ki je bila občasno huda ter je nastopila pogosto pri bolnikih s simptomi nagnjenosti k njej (npr. hipoparatiroidizem, pomanjkanje vitamina D in zmanjšana absorpcija kalcija).

Zagotoviti zadostno uživanje kalcija in vitamina D je posebno pomembno pri bolnikih, ki dobivajo glukokortikoide.

Pomožne snovi

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Drugih klinično pomembnih interakcij z zdravili ni pričakovati. Številne bolnice so v kliničnih preskušanjih med uživanjem alendronske kisline prejemale estrogen (intravaginalno, transdermalno ali peroralno). Ugotovili niso nobenih neželenih učinkov, ki bi jih lahko pripisali sočasni uporabi zdravil.

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

Čeprav posebnih študije interakcij niso opravili, so v kliničnih preskušanjih sočasno z alendronsko kislino uporabljali širok razpon pogosto predpisanih zdravil, ne da bi se pojavile neželene klinične interakcije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi alendronata pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja. Alendronat je pri brejih podganah povzročil distocijo, povezano s hipokalcemijo (glejte poglavje 5.3).

Alendronske kisline se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Ni znano, ali se alendronska kislina izloča v materino mleko.

Glede na indikacijo se tablete alendronske kisline ne smejo uporabljati pri doječih ženskah.

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 sprostitve nazaj v sistemsko cirkulacijo, sta neposredno odvisni od odmerka in časa uporabe bisfosfonatov (glejte poglavje 5.2). Podatki o tveganju za človeški plod niso na voljo. 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, kateri bisfosfonat se jemlje ter način uporabe (intravenska oz. peroralna), na tveganje niso preučevali.

4.7 Vplivi na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Alendronska kislina nima neposrednega vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vendar pa lahko nekateri neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi alendronske kisline, pri določenih bolnikih vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Individualni odzivi na alendronsko kislino se lahko razlikujejo. (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

V enoletni študiji pri pomenopavznih ženskah z osteoporozo sta bila skupna varnostna profila alendronske kisline 70 mg (n = 519) in 10 mg/dan (n = 370) podobna.

V dveh skoraj enako zasnovanih triletnih študijah pri pomenopavznih ženskah (alendronska kislina 10 mg: n = 196, placebo: n = 397), sta bila skupna varnostna profila tablete alendronske kisline in placeba podobna.

Nekateri neželeni učinki, o katerih so raziskovalci poročali, da so morda, verjetno ali zagotovo povezani z zdravilom, so prikazane spodaj, če so se pojavile pri $\geq 1\%$ bolnikov v katerikoli zdravljene skupini v enoletni študiji, ali pri $\geq 1\%$ bolnikov, zdravljenih s tabletami alendronske kisline 10 mg/dan, in pri katerih je bila pogostnost večja kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo v triletnih raziskavah:

	Enoletna študija		Triletna študija	
	Alendronska kislina	Alendronska kislina	Alendronska kislina	Placebo
	Enkrat na teden 70 mg (n = 519) %	70 mg/dan (n = 370) %	70 mg/dan (n = 196) %	(n = 397) %
<i>Gastrointestinalni učinki</i>				
bolečina v trebuhu	3,7	3,0	6,6	4,8
dispepsija	2,7	2,2	3,6	3,5
regurgitacija želodčne kisline	1,9	2,4	2,0	4,3
navzea	1,9	2,4	3,6	4,0
napetost trebuha	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
napenjanje	0,4	1,6	2,6	0,5
želodčni katar	0,2	1,1	0,5	1,3
razjeda želodca	0,0	1,1	0,0	0,0

razjeda požiralnika	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Učinki na mišično-skeletni sistem</i>				
mišično-skeletna bolečina (kosti, mišice ali sklepi)	2,9	3,2	4,1	2,5
mišični krč	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Nevrološki učinki</i>				
glavobol	0,4	0,3	2,6	1,5

Seznam neželenih učinkov v preglednici

O neželenih učinkih, naštetih v nadaljevanju, so poročali v kliničnih študijah in/ali po začetku trženja zdravila: Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$ vključno s posameznimi primeri).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	Redko	preobčutljivostne reakcije, vključno s koprivnico in angioedemom
Presnovne in prehranske motnje	Redko	simptomatska hipokalcemija, pogosto povezana s predisponirajočimi obolenjiš
Bolezni živčevja	Pogosto	glavobol, omotica†
	Občasno	disgevizija†
Očesne bolezni	Občasno	vnetje očesa (uveitis, skleritis, episkleritis)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Pogosto	vrtočevica †
	Zelo redko	osteonekroza zunanjega slušnega kanala (neželeni učinek skupine bisfosfonatov)
Bolezni prebavil	Pogosto	bolečine v trebuhu, dispepsija, zaprtje, driska, napenjanje, razjeda požiralnika*, disfagija*, napetost trebuha, regurgitacija želodčne kisline
	Občasno	slabost, bruhanje, gastritis, vnetje požiralnika*, razjede požiralnika,* melena†
	Redko	zoženje požiralnika*, razjede ust in žrela*, PUK (PUK – perforacije, ulkusi, krvavitve) v zgornjem delu prebavilš
Bolezni kože in podkožja	Pogosto	alopecija†, pruritus†
	Občasno	izpuščaj, eritem
	Redko	izpuščaj s preobčutljivostjo na svetlobo, hude kožne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in

		toksično epidermalno nekrolizo ‡
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosto	mišično-skeletne bolečine (v kosteh, mišicah ali sklepih), ki so včasih hude †§
	Pogosto	otekanje sklepov †
	Redko	osteonekroza čeljusti ‡§; atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice (neželeni učinek skupine bisfosfonatov) †
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosto	astenija †, periferni edem †
	Občasno	prehodni simptomi, kot pri reakciji v akutni fazi (bolečina v mišicah, oslabelost in redko povišana telesna temperatura), ki so običajno povezani z začetkom zdravljenja †

§Glejte poglavje 4.4.

† Pogostnost, o kateri so poročali v kliničnih preskušanjih, je bila podobna v skupini, ki je prejela zdravilo, in skupini, ki je prejela placebo.

* Glejte poglavji 4.2 in 4.4.

‡ Ta neželeni učinek so opazili po prihodu zdravila na trg. Pogostnost redko je bila ocenjena na podlagi relevantnih kliničnih preskušanj.

† O tem učinku so poročali po prihodu zdravila na trg.

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 naslednji naslov:

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

Kot posledica prevelikih peroralnih odmerkov se lahko pojavijo hipokalcemija, hipofosfatemija in neželeni učinki v zgornjem delu prebavil, kot so želodčne motnje, zgaga, vnetje požiralnika, želodčni katar ali razjeda.

Obvladovanje

Ni specifičnih podatkov o zdravljenju prevelikega odmerjanja alendronske kisline. Da bi vezali alendronsko kislino, je treba dati mleko ali antacide. Zaradi nevarnosti draženja požiralnika se ne sme izzvati bruhanja, bolnik pa mora ostati v popolnoma pokončnem položaju.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina:

Zdravila z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti, difosfonati

Oznaka ATC: M05BA04

Mehanizem delovanja

Aktivna učinkovina zdravila Natrijev alendronat Accord 70 mg tablete, natrijev alendronat, je bisfosfonat, ki zavira osteoklastno resorpcijo kosti brez neposrednega vpliva na tvorbo kosti. Predklinične raziskave so pokazale, da se alendronska kislina lokalizira predvsem v predelih, kjer poteka aktivna resorpcija. Delovanje osteoklastov je zavrt, vendar pa njihova tvorba in vezava nista prizadeti. Kosti, ki so nastale med zdravljenjem z alendronsko kislino, so normalne kakovosti.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravljenje pomenopavzne osteoporoze

Osteoporoza je opredeljena kot zmanjšanje vrednosti MKG hrbtenice ali kolka za 2,5 standardni deviaciji pod srednjo vrednost pri zdravi mladi populaciji ali kot predhodni zlom zaradi krhkosti kosti, ne glede na MKG.

Terapevtsko ekvivalenco 70 mg tablet alendronske kisline tablete (n= 519) in alendronske kisline 10 mg na dan (n = 370) so prikazali v enoletni multicentrični raziskavi pri pomenopavznih ženskah z osteoporozo. Povprečno povečanje MKG glede na osnovno vrednost v predelu ledvene hrbtenice v enem letu je bilo 5,1 % (95 % CI: 4,8, 5,4 %) v skupini bolnic, ki so dobivale 70 mg zdravila enkrat na teden, ter 5,4 % (95 % CI: 5,0, 5,8 %) v skupini bolnic, ki so dobivale 10 mg zdravila na dan. Povprečno povečanje MKG je bilo 2,3 % in 2,9 % pri stegneničnem vratu in 2,9 % ter 3,1 % pri kolkah v skupinah bolnic, ki so dobivale 70 mg zdravila enkrat na teden oz. 10 mg na dan. Obe skupini bolnic sta bili podobni tudi kar zadeva povišanje MKG pri drugih mestih na okostju.

Vplivi tablete alendronske kisline na kostno maso in pogostost zlomov pri pomenopavznih ženskah so bili raziskani v dveh začetnih študijah učinkovitosti z enako zasnovo (n = 994), kakor tudi v poskusu posega pri zlomih (*Fracture Intervention Trial*) (FIT: n = 6,459).

V začetnih raziskavah učinkovitosti je bilo povprečno povečanje mineralne gostote kosti (MKG) v treh letih pri alendronski kislini 10 mg/dan v primerjavi s placebom 8,8 %, 5,9 % in 7,8 % za hrbtenico, stegnenični vrat in trohanter. Skupna telesna MKG se je prav tako znatno povečala. Zmanjšanje v deležu bolnic, zdravljenih z alendronsko kislino, ki so imele enega ali več zlomov vretenc, v primerjavi s tistimi, ki so se zdravile s placebom, je bilo 48 % (alendronska kislina 3,2 % v primerjavi z 6,1 % za placebo). V dveletnem nadaljevanju teh študij se je MKG hrbtenice in trohanterja še naprej povečevala, MKG stegneničnega vratu in celotnega telesa pa je ostala enaka.

Študija FIT je vključevala dve s placebom nadzorovani študiji, v katerih so bolniki jemali alendronsko kislino vsak dan (5 mg dnevno dve leti in 10 mg na dan nadaljnje leto ali dve):

- **FIT 1:** Triletna raziskava pri 2027 bolnikih, ki so imeli vsaj en (kompresijski) zlom vretenca na začetku študije. V tej raziskavi je dnevno jemanje alendronske kisline zmanjšalo pojavnost ≥ 1 novega zloma vretenc za 47 % (alendronska kislina 7,9 % v primerjavi s placebom 15,0 %). Poleg tega je bilo ugotovljeno statistično pomembno zmanjšanje pojavnosti zlomov kolka (1,1 % v primerjavi z 2,2 %, tj. zmanjšanje za 51 %).
- **FIT 2:** Štiriletna raziskava pri 4432 bolnikih z nizko kostno maso, vendar brez zloma vretenca na začetku študije. V tej raziskavi so pri analizi podskupine žensk z osteoporozo (37 % celotne populacije, ki je

ustrezala zgoraj navedeni opredelitvi osteoporoze) opazili pomembno razliko v pojavnosti zlomov kolka (alendronska kislina 1,0 % v primerjavi s placebo 2,2 %, zmanjšanje za 56 %) in pojavnosti ≥ 1 zloma vretenc (2,9 % v primerjavi s 5,8 %, tj. zmanjšanje za 50 %).

Izvidi laboratorijskih preiskav

V kliničnih študijah so opazili asimptomatsko, blago in prehodno znižanje vrednosti kalcija in fosfata v serumu pri približno 18 oziroma 10 % bolnikov, ki so dobivali 10 mg alendronske kisline na dan, v primerjavi s približno 12 oziroma 3 % tistih bolnikov, ki so dobivali placebo. Vendar pa je bila pojavnost znižanja kalcija v serumu na $< 8,0$ mg/dl (2,0 mmol/l) in fosfata v serumu na $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) podobna v obeh zdravljenih skupinah.

Pediatrična populacija

Natrijev alendronat so preučevali pri majhni skupini bolnikov z diagnozo osteogenesis imperfecta, mlajših od 18 let. Rezultati ne zadostujejo za podporo uporabe natrijevega alendronata pri pediatričnih bolnikih z diagnozo osteogenesis imperfecta.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Glede na intravenski (i.v.) primerjalni odmerek je bila srednja vrednost peroralne biološke uporabnosti tablete alendronske kisline pri ženskah 0,64 % za odmerke od 5 do 70 mg po nočnem postu in dve uri pred standardiziranim zajtrkom. Podobno se je biološka uporabnost zmanjšala na ocenjenih 0,46 % in 0,39 % pri uporabi tablete alendronske kisline eno uro ali pol ure pred standardiziranim zajtrkom. V študijah osteoporoze je bila tableta alendronske kisline učinkovita pri uporabi najmanj 30 minut pred prvim dnevnim obrokom hrane ali pijače.

Biološka uporabnost je bila zanemarljiva če ali je bila alendronska kislina zaužita s standardiziranim zajtrkom ali do dve uri po njem. Pri hkratni uporabi tablete alendronske kisline s kavo ali pomarančnim sokom, se je biološka uporabnost zmanjšala za približno 60 %.

Pri zdravih osebah peroralno jemanje prednizona (20 mg trikrat na dan pet dni) ni povzročilo nobene klinično pomembne spremembe v biološki uporabnosti tablete alendronske kisline (srednje povečanje je bilo od 20 % do 44 %).

Porazdelitev

Študije pri podganah so pokazale, da se tableta alendronske kisline po i.v. uporabi odmerka 1 mg/kg najprej porazdeli po mehkih tkivih, nato pa se hitro ponovno porazdeli v kosti ali se izloči z urinom. Srednja vrednost volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnotežja, brez kosti, je pri ljudeh najmanj 28 litrov. Koncentracije zdravila v plazmi po peroralnih terapevtskih odmerkih so prenizke za analitično določitev (< 5 mg/ml). Vezava na beljakovine v človeški plazmi je približno 78 %.

Biotransformacija

Ni dokazov, da se alendronska kislina presnavlja pri živalih ali ljudeh.

Izločanje

Po enkratnem i.v. odmerku [14 C] tablete alendronske kisline se je približno 50 % radioaktivnosti izločilo z urinom v 72 urah, v blatu pa je bilo zaznati le malo ali nič radioaktivnosti. Po enkratnem i.v. odmerku 10 mg je bil ledvični očistek tablete alendronske kisline 71 ml/min, sistemski očistek pa ni presegel 200 ml/min. Plazemske koncentracije so v šestih urah po i.v. uporabi padle za več kot 95 %. Ocenjuje se, da je končna razpolovna doba pri človeku daljša od deset let, kar odraža sproščanje alendronske kisline iz kosti. Pri podganah se tableta alendronske kisline ne izloča preko kislinkega ali bazičnega transportnega sistema v ledvicah, tako da ni pričakovati, da bi alendronska kislina pri človeku povzročila motnje v izločanju drugih zdravil po tej poti.

Ledvična okvara

Predklinične študije kažejo, da se zdravilo, ki se ne nalaga v kosteh, hitro izloči z urinom. Pri živalih niso našli nobenih dokazov o nasičenju privzema v kosti po kroničnem odmerjanju kumulativnih intravenskih odmerkov do JAZMP-T/001-27.03.2019

35 mg/kg. Čeprav kliničnih podatkov ni na voljo, je možno, da se bo pri bolnikih z ledvično okvaro – tako kot pri živalih – izločanje alendronske kisline skozi ledvica zmanjšalo. Zato je pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic mogoče pričakovati nekoliko večje kopičenje alendronske kisline v kosteh (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebne nevarnosti za človeka. Študije pri podganah so pokazale, da je bilo zdravljenje s tableto alendronske kisline med brejostjo povezano z distocijo pri samicah med kotitvijo, ki je bila v zvezi s hipokalcemijo. V študijah se je pri podganah, ki so dobivale visoke odmerke zdravila, povečala pojavnost nepopolnega nastajanja kostnine pri plodu. Pomen tega za ljudi ni poznan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodna laktoza
mikrokristalna celuloza (E460)
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

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

OPA-AL-PVC/Al pretisni omot
Velikost pakiranja: 4 tablete ali 12 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
Warszawa, 02-677
Poljska

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

H/12/01087/011-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 11.07.2012

JAZMP-T/001-27.03.2019

Datum zadnjega podaljšanja: 17.09.2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27.03.2019