

## **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

### **1. IME ZDRAVILA**

Natrijev alendronat Accord 10 mg tablete

### **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena tableta vsebuje 10 mg alendronske kisline (v obliki natrijevega alendronata).

Pomožne snovi: ena tableta vsebuje 38,87 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 » 10«, in gladka na drugi strani.

### **4 KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

- Zdravljenje pomenopavzne osteoporoze. Alendronska kislina zmanjšuje tveganje za zlome vretenc in kolkov.
- Zdravljenje osteoporoze pri moških s povečanim tveganjem za zlom. Ugotovljena je bila manjša pojavnost zlomov hrbtenice, ne pa tudi drugih vrst zlomov.
- Profilaksa osteoporoze, povzročene z glukokortikoidi.

Dejavniki tveganja, ki so pogosto povezani z razvojem osteoporoze, vključujejo šibkejšo telesno konstrukcijo, osteoporozo v družinski anamnezi, zgodnjo menopavzo, zmerno nizko kostno maso in dolgotrajno zdravljenje z glukokortikoidi, zlasti pri visokih odmerkih (15 mg/dan).

#### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

##### Odmerjanje

Optimalno trajanje zdravljenja osteoporoze z bisfosfonati še ni določeno. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Natrijev alendronat Accord 10 mg tablete je treba periodično ponovno oceniti glede na koristi in tveganja za posameznega bolnika, še posebno po 5 letih ali več uporabe.

Zdravljenje pomenopavzne osteoporoze:

Priporočeni odmerek je 10 mg enkrat na dan.

Zdravljenje osteoporoze pri moških:

Priporočeni odmerek je 10 mg enkrat na dan.

Preprečevanje z glukokortikoidi povzročene osteoporoze:

Pri ženskah po menopavzi, ki ne prejemajo estrogenskega zdravljenja, je priporočeni odmerek ena 10 mg tableta na dan. Pri drugih skupinah bolnikov glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila pri zdravilih, ki vsebujejo 5 mg alendronata.

Starejši bolniki

JAZMP-T/001-27.03.2019

V kliničnih preskušanjih niso odkrili nobenih razlik v učinkovitosti ali varnosti uporabe alendronata, ki bi bile odvisne od bolnikove starosti. Zato pri starejših bolnikih prilagajanje odmerkov zdravila 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 okvarjenim delovanjem ledvic, pri katerih je hitrost glomerularne filtracije manjša od 35 ml/min, alendronata ni priporočljivo uporabljati, ker tovrstnih izkušenj ni.

Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter: prilagajanje odmerka ni potrebno.

#### Pediatrična 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).

#### Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Za zadostno absorpcijo alendronata je treba tablete Natrijevega alendronata Accord vzeti na prazen želodec takoj po jutranjem vstajanju, in sicer samo z navadno vodo in 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 alendronata (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 vzeti takoj zjutraj po vstajanju, s polnim kozarcem vode (ne manj kot 200 ml).
- Tablete alendronske kisline je treba pogoltniti cele. Tablet se ne sme žvečiti, sesati 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 tablet 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 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

### **4.3 Kontraindikacije**

Uporaba tablet alendronske kisline je kontraindicirana pri:

- nepravilnostih v požiralniku in drugih dejavnikih, ki otežujejo praznjenje požiralnika, kot sta zožitev ali ahalazija;
- nezmožnosti stati ali sedeti vzravnano vsaj 30 minut;
- preobčutljivosti na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- 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 alendronske kisline pri bolnikih z aktivnimi težavami v zgornjem delu prebavil, kot so disfagija, bolezen požiralnika, gastritis, vnetje dvanajstnika ali razjede) ali pri bolnikih, ki so imeli v zadnjem obdobju (v prejšnjem letu) hujše bolezni prebavil, na primer želodčno razjedo, aktivno krvavitev iz prebavil ali kirurški poseg (razen piloroplastike) v zgornjem delu prebavil (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 alendronske kisline, 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 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 prekinajo uživanja tablet alendronske kisline po razvoju simptomov, ki kažejo na morebitno 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 povečanega 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 zoledronske kisline), način dajanja zdravila (glejte zgoraj) in kumulativni odmerek
- diagnoza raka, kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi, zaviralci angiogeneze, 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 zobozdravstveni 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 čeljustnice, 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 zunanjšega slušnega kanala

Pri zdravljenju z bisfosfonati so poročali o osteonekrozi zunanjšega slušnega kanala, večinoma pri dolgoročnem zdravljenju. Med možne dejavnike tveganja za osteonekrozo zunanjšega slušnega kanala spadajo uporaba steroidov in kemoterapija in/ali lokalni dejavniki tveganja, kot sta okužba in poškodba. Možnost osteonekroze zunanjšega

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.

#### 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 običajno majhno in asimptomatsko znižanje serumske ravni kalcija in fosfata. 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 uživanje zadostnih količin kalcija in vitamina D je posebno pomembno pri bolnikih, ki dobivajo glukokortikoide.

#### Pomožne snovi

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

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

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

Drugih klinično pomembnih interakcij ni pričakovati. Sočasna uporaba hormonske nadomestne terapije (estrogena ± progestina) in tablete alendronske kisline je bila ocenjena v dveh kliničnih študijah, ki sta trajali eno ali dve leti pri ženskah v pomenopavzi z osteoporozo (glejte poglavje 5.1, »Farmakokinetične lastnosti«, odstavek »Sočasna uporaba zdravila z nadomestnim estrogenskim/hormonskim zdravljenjem (HRT - hormone replacement therapy«)). Sočasna uporaba alendronske kisline in HRT je povzročila večje povišanje kostne mase in večje zmanjšanje kostne presnove, kot če metodi zdravljenja uporabljamo posamezno. V teh študijah sta se varnostni profil in profil tolerance kombinacije zdravljenja skladala s profili pri posameznem zdravljenju.

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

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

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

O uporabi alendronske kisline pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja. Alendronska kislina je pri brejih podganah povzročila distocijo, povezano s hipokalcemijo (glejte poglavje 5.3).

Alendronske kisline 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). 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 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Alendronska kislina nima neposrednega vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vseeno pa lahko nekatere neželene reakcije, o katerih so poročali pri uporabi zdravila, pri določenih bolnikih vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Individualni odzivi na uporabo zdravila se lahko razlikujejo (glejte poglavje 4.8).

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Alendronsko kislino so preučevali v devetih glavnih kliničnih študijah (n = 5866). V najdaljšem preskušanju pri pomenopavznih ženskah so zbrali do petletne izkušnje. Varnostni podatki dveh let so na voljo tako za moške z osteoporozo kot za moške in ženske, ki prejemale glukokortikoide.

V enoletni študiji pri ženskah po menopavzi z osteoporozo je bil celoten varnostni profil alendronske kisline enkrat tedensko v odmerku 70 mg (n = 519) podoben kot pri alendronatu v odmerku 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 celoten varnostni profil alendronata v odmerku 10 mg/dan podoben kot pri placebu.

V spodnji preglednici 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 obeh terapevtskih skupinah enoletne študije ter pri  $\geq 1\%$  bolnikov, zdravljenih z alendronatom v odmerku 10 mg/dan in hkrati pogosteje kot pri bolnikih na placebu v triletnih študijah:

	Enoletna študija		Triletna študija	
	Alendronska kislina  Enkrat na teden 70 mg (n = 519) %	Alendronat  10 mg/dan (n = 370) %	Alendronat  10 mg/dan (n = 196) %	Placebo   (n = 397) %
<i>Gastrointestinalni učinki</i>				
bolečine 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
gastritis	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

JAZMP-T/001-27.03.2019

Med kliničnimi študijami in/ali izkušnjami v obdobju trženja so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

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 obolenji§
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 prebavil§
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 stegnenice in zlomi diafize stegnenice (neželeni učinek skupine bisfosfonatov) <sup>‡</sup>
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	Pogosto	astenija <sup>†</sup> , periferni edem <sup>†</sup>
	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 <sup>†</sup>
<p>§Glejte poglavje 4.4.</p> <p>† Pogostnost, o kateri so poročali v kliničnih preskušanjih, je bila podobna v skupini, ki je prejela zdravilo, in skupini, ki je prejela placebo.</p> <p>* Glejte poglavji 4.2 in 4.4.</p> <p>‡ Ta neželeni učinek so opazili po prihodu zdravila na trg. Pogostnost redko je bila ocenjena na podlagi relevantnih kliničnih preskušanj.</p> <p>‡O tem učinku so poročali po prihodu zdravila na trg.</p>		

#### 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
 spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi

Zaradi prekomernih peroralnih odmerkov lahko pride do hipokalcemije, hipofosfatemije in neželenih učinkov v zgornjem delu prebavil, kot so razdraženost želodca, zgaga, ezofagitis, gastritis 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

Alendronska kislina je bisfosfonat, ki zavira osteoklastno resorpcijo kosti brez neposrednega vpliva na tvorbo kosti. Kosti, ki nastanejo med zdravljenjem z alendronske kisline, so normalne kakovosti.

### Klinična učinkovitost in varnost

#### *Zdravljenje pomenopavzne osteoporoze*

Vplivi alendronske kisline na kostno maso in pogostost zlomov pri pomenopavznih ženskah so bili raziskani v dveh začetnih študijah učinkovitosti z enako zasnovjo (n = 994), kakor tudi v kliničnem preskušanju FIT (FIT - Fracture Intervention Trial: n = 6,459).

V začetnih študijah učinkovitosti je bilo povprečno povečanje mineralne kostne gostote (MKG) v treh letih pri alendronske kisline 10 mg/dan v primerjavi s placebom 8,8 % za hrbtenico, 5,9 % za vrat stegenice in 7,8 % za trohanter. Skupna telesna MKG se je prav tako značilno povečala. Delež bolnikov, zdravljenih z alendronske kisline, ki so imeli enega ali več zlomov vretenec, v primerjavi s tistimi, ki so se zdravili s placebom, se je zmanjšal za 48 %. V dvoletnem nadaljevanju teh študij se je MKG hrbtenice in trohantra še naprej povečevala, MKG stegeničnega vratu in celotnega telesa pa je ostala enaka.

FIT je bil sestavljen iz dveh s placebom nadzorovanih študij: triletne raziskave pri 2027 bolnikih, ki so imeli na začetku študije vsaj en (kompresijski) zlom vretenca, in štiriletne študije pri 4432 bolnikih z nizko kostno maso, vendar brez zloma vretenca na začetku študije, od katerih jih je 37 % imelo osteoporozo, kot je opredeljena z zmanjšanjem osnovne vrednosti MKG vratu stegenice za 2,5 standardni deviaciji pod povprečje za mlade odrasle ženske. Pri vseh bolnikih z osteoporozo iz obeh študij v preskušanju FIT se je pogostost zmanjšala pri uporabi alendronske kisline in sicer:  $\geq 1$  zlom vretenca za 48 %, več vretenčnih zlomov za 87 %,  $\geq 1$  bolečega vretenčnega zloma za 45%, drugih bolečih zlomov za 31 % in zlomov kolka za 54 %.

Na splošno ti rezultati kažejo dosleden vpliv alendronske kisline na zmanjšanje pogostosti zlomov, vključno z zlomi hrbtenice in kolkov, kar so mesta osteoporoznih zlomov, povezanih z največjo obolevnostjo.

#### *Preventiva pomenopavzne osteoporoze*

Učinek alendronske kisline na preprečevanje izgube kostne gostote je bil raziskan v dveh študijah pri pomenopavznih ženskah, starih  $\leq 60$  let. V obsežnejši študiji, v katero je bilo vključenih 1.609 žensk ( $\geq 6$  mesecev po menopavzi), se je pri tistih, ki so dve leti prejemale 5 mg tablete alendronske kisline, MKG povečala za 3,5 % v hrbtenici, 1,3 % v glavi stegenice, 3,0 % v trohantru in 0,7 % v celem telesu. V manjši študiji (n=447) so bili opaženi podobni rezultati pri ženskah (6 do 36 mesecev po menopavzi), ki so prejemale 5 mg tablete alendronske kisline tri leta. Nasprotno pa je bila pri ženskah, ki so prejemale placebo, v obeh študijah opažena približno 1 % izguba kostne mase na leto. Dolgotrajnejši učinki uporabe tablet z alendronske kisline pri preprečevanju osteoporoze niso znani, vendar trenutno potekajo podaljšane klinične raziskave z do 10-letnim zdravljenjem.

#### *Sočasna uporaba zdravila z nadomestnim estrogenskim/hormonskim zdravljenjem (HRT - hormone replacement therapy)*

Vplivi zdravljenja s tabletami alendronske kisline 10 mg enkrat na dan in s konjugiranim estrogenom (0,625 mg/dan), samim ali v kombinaciji, na MKG so bili ocenjeni v dveletni študiji pri ženskah z osteoporozo, ki so imele opravljeno histerektomijo. V dveh letih je bilo povečanje MKG v ledvenem predelu hrbtenice, v primerjavi z osnovno vrednostjo, značilno večje pri uporabi kombinacije (8,3 %), kot pri uporabi samo tablet estrogena ali samo tablet alendronske kisline (obe 6,0 %).

V enoletni študiji pri pomenopavznih ženskah z osteoporozo so ocenili vplive na MKG, ko so stabilnim odmerkom HRT (estrogen  $\pm$  progestin) dodajali tablete alendronske kisline (najmanj eno leto). Zaradi dodajanja tablete

alendronske kisline (10 mg enkrat na dan) nadomestnemu hormonskemu zdravljenju se je v enem letu znatno povečala MKG ledvenega predela hrbtenice (3,7%) v primerjavi z uporabo samega HRT (1,1 %).

V teh študijah so pri kombiniranem zdravljenju opazili znatna povečanja ali pozitivne vplive na MKG, v primerjavi zgolj s HRT, in sicer pri kolkih, stegneničnem vratu in trohantru. Nobenega znatnega vpliva ni bilo opaziti na celotno MKG telesa.

#### *Zdravljenje osteoporoze pri moških*

Učinkovitost tablet alendronske kisline (10 mg enkrat na dan) pri moških z osteoporozo (od 31. do 87. leta starosti; povprečna starost 63 let) so raziskovali v dveletni študiji. V dveh letih so bila povprečna povečanja MKG pri moških, ki so dobivali tablete alendronske kisline 10 mg na dan v primerjavi s placebom: ledveni predel hrbtenice 5,3 %, stegnenični vrat 2,6 %, trohanter 3,1 % in celo telo 1,6 %. Tableta alendronske kisline je bila učinkovita ne glede na starost, raso, delovanje gonad, stopnjo kostne premene ali začetne MKG. V skladu s precej obsežnejšimi raziskavami pomenopavznih žensk je tableta alendronske kisline 10 mg na dan pri teh 127 moških zmanjšala pojav novega zloma vretenc (ocenjenega s kvantitativno radiografijo), v primerjavi s placebom (0,8 % proti 7,1 %), in posledično vplivala tudi na zmanjšanje izgube telesne višine (-0,6 proti -2,4 mm).

#### *Z glukokortikoidi povzročena osteoporoza*

Učinkovitost tablet alendronske kisline (5 ali 10 mg enkrat na dan) pri moških in ženskah, ki so dobivali najmanj 7,5 mg prednizona na dan (ali drugega primerljivega zdravila), je bila prikazana v dveh študijah. V dvoletnem zdravljenju s tableto alendronske kisline 5 mg na dan se je MKG hrbtenice povečala za 3,7% , z 10 mg na dan pa za 5,0 % (glede na placebo). Znatno povečanje MKG je bilo opaziti tudi pri stegneničnem vratu, trohantru in celem telesu. Pri pomenopavznih ženskah, ki niso dobivale estrogena, je bilo pri tistih, ki so dobivale 10 mg tablete alendronske kisline, opaziti večje povečanje MKG ledvenega dela hrbtenice in trohantra kot pri tistih, ki so dobivale 5 mg. Tablete alendronske kisline so bile učinkovite ne glede na odmerek ali trajanje uporabe glukokortikoida. Podatki, zbrani iz treh skupin z različnim odmerjanjem (5 ali 10 mg dve leti ali 2,5 mg eno leto, čemur sledi 10 mg eno leto), so pokazali znatno zmanjšanje števila bolnikov z novim zlomom vretenc po dveh letih (alendronska kislina 0,7 % v primerjavi s placebom 6,8 %).

#### 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 alendronsko kislino, 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 ≤ 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 peroralna biološka uporabnost tablete alendronske kisline pri ženskah 0,7 % za odmerke od 5 do 40 mg po nočnem postu in dve uri pred standardiziranim zajtrkom. Peroralna biološka uporabnost pri moških (0,6 %) je bila podobna kot pri ženskah. 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 je bila tableta alendronske kisline zaužita s standardiziranim zajtrkom ali do dve uri po njem. Pri hkratni uporabi 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 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 ng/ml). Vezava na beljakovine v človeški plazmi je približno 78 %.

#### Biotransformacija

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

#### Izločanje

Po ekratnem i.v. odmerku [<sup>14</sup>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 kislinskega 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 i.v. odmerkov do 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**

Pri preskusnih živalskih vrstah so bili glavni ciljni organi za preverjanje toksičnosti ledvice in prebavni trakt. Toksičnost za ledvice se je pokazala samo pri peroralnih odmerkih > 2 mg/kg/dan (desetkratnih priporočenih odmerkih) in se je pri histološki preiskavi kazala kot majhna široko razpršena žarišča nefritisa, učinka na delovanje ledvic pa niso opazili. Toksičnost prebavnega trakta, o kateri so poročali samo pri glodavcih, se je pojavila pri odmerkih > 2,5 mg/kg/dan in je bila najverjetneje posledica neposrednega vpliva na sluznico. Dodatnih relevantnih podatkov ni.

O pomembni smrtnosti po enkratnem peroralnem odmerku so poročali pri podganjih samicah pri odmerku 552 mg/kg (3,256 mg/m<sup>2</sup>) in mišjih samicah pri odmerku 966 mg/kg (2,898 mg/m<sup>2</sup>) (enakovredno peroralnima odmerkoma 27,600 mg in 48,300 mg pri človeku). Pri samcih so bile vrednosti nekoliko višje, in sicer 626 mg/kg pri podganjih samcih in 1,280 mg/kg pri mišjih. Pri psih pri odmerkih do 200 mg/kg (4,000 mg/m<sup>2</sup>) (enakovredno peroralnemu odmerku\* 10,000 mg pri človeku) o smrtnosti niso poročali.

\*Na podlagi bolnikove telesne mase 50 kg.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

brezvodna laktoza  
mikrokristalna celuloza (E460)

JAZMP-T/001-27.03.2019

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**

Neprozoren bel PVC/ALU pretisni omot  
Velikost pakiranja: 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 ali 140 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **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/12/01087/001-010

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 11.07.2012  
Datum zadnjega podaljśanja: 17.09.2018

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

27.03.2019