

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

### **1. IME ZDRAVILA**

Alendronat Arrow 10 mg tablete

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

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

Pomožne snovi: ena tableta vsebuje 103,95 mg laktoze monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Tableta.

Bela do sivobela tableta v obliki kapsule z vtisnjenim AN 10 na eni strani in logotipom Arrow na drugi strani.

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravljenje pomenopavzne osteoporoze.

Alendronat zmanjša tveganje za zlome hrbtenice in kolka.

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

Samo za peroralno uporabo.

Priporočeni odmerek je 10 mg enkrat na dan.

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

*Za zagotovitev primerne absorpcije alendronata:*

Zdravilo Alendronat Arrow je treba vzeti samo z navadno vodo na prazen želodec najmanj 30 minut pred prvim obrokom hrane, pijače ali drugimi zdravili. Druge pijače (tudi mineralna voda), hrana ali druga zdravila lahko zmanjšajo absorpcijo alendronata (glejte 4.5

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij).

*Da bi olajšali prihod v želodec in na ta način zmanjšali nevarnost lokalnega draženja in draženja požiralnika oziroma neželenih učinkov (glejte 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi):*

- naj bolniki pogoltnejo tableto zdravila Alendronat Arrow zjutraj, takoj, ko vstanejo, s polnim kozarcem vode (ne manj kot 200 ml ali 7 unč).
- naj bolniki tableto zdravila Alendronat Arrow pogoltnejo celo. Zdravila Alendronat Arrow bolniki ne smejo drobiti, žvečiti ali raztopiti v ustih, ker obstaja nevarnost nastanka razjede v ustih ali žrelu.
- naj bolniki ne ležejo, dokler ne zaužijejo prvega dnevnega obroka hrane, kar pa ne sme biti prej kot 30 minut po zaužitju tablete.
- naj bolniki ne ležejo še vsaj 30 minut po zaužitju zdravila Alendronat Arrow.
- zdravila Alendronat Arrow bolniki ne smejo jemati pred spanjem ali preden zjutraj vstanejo.

Če je vnos hrane nezadosten, morajo bolniki prejemati nadomestni kalcij in vitamin D (glejte 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

*Uporaba pri starejših bolnikih:* V kliničnih študijah niso opazili s starostjo povezanih razlik v učinkovitosti ali varnosti alendronata. Zaradi tega prilagajanje odmerka pri starejših bolnikih ni potrebno.

*Uporaba pri okvari ledvic:* Bolnikom, pri katerih je hitrost glomerulne filtracije (GRF) večja od 35 ml/min, odmerkov ni treba prilagajati. Uporaba alendronata pri bolnikih, pri katerih je hitrost GRF manjša kot 35 ml/min, se zaradi pomanjkanja izkušenj ne priporoča.

*Pediatrični bolniki:* 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).

### **4.3 Kontraindikacije**

- nenormalnosti požiralnika in drugi dejavniki, ki upočasnjujejo praznjenje požiralnika, npr. striktura in ahalazija
- nezmožnost stati ali sedeti vzravnano vsaj 30 minut
- preobčutljivost za alendronat ali katerokoli pomožno snov
- hipokalcemija

Glejte tudi 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi.

### **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 dajanju alendronata bolnikom z aktivnimi težavami v zgornjem delu prebavil, na primer z disfagijo, boleznijo požiralnika, gastritisom, duodenitisom, razjedami, 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 4.3 Kontraindikacije).

Pri bolnikih, ki so jemali alendronat, so poročali o neželenih pojavih v požiralniku (v nekaterih primerih so bili hudi in so zahtevali zdravljenje v bolnišnici): o ezofagitisu, razjedi in eroziji požiralnika, ki jim je redko sledila struktura požiralnika. Zdravnik mora biti zato pozoren na kakršnekoli znake ali simptome, ki opozarjajo na možno reakcijo v požiralniku in

bolnikom naročiti, naj v primeru simptomov draženja požiralnika (disfagija, bolečine pri požiranju ali retrosternalne bolečine, pojav zgage ali njeno poslabšanje) prekinejo zdravljenje z alendronatom in poiščejo zdravniško pomoč.

Nevarnost pojava resnih neželenih pojavov v požiralniku je večja pri bolnikih, ki alendronata ne jemljejo pravilno in/ali ga jemljejo tudi po pojavu simptomov, ki kažejo na razdraženost požiralnika. Zelo pomembno je, da se bolnika natančno pouči, kako naj jemlje alendronat, in da bolnik navodila tudi razume (glejte 4.2 Odmerjanje in način uporabe). Bolnikom je treba povedati, da se zaradi neupoštevanja teh navodil lahko poveča možnost pojava težav s požiralnikom.

Čeprav v obsežnih kliničnih raziskavah niso opazili povečanega tveganja, so (po prihodu zdravila na trg) redko poročali o želodčnih razjedah in razjedah dvanajstnika, med katerimi so bile nekatere hude in z zapleti.

Pri bolnikih z rakavim obolenjem, zdravljenih s terapevtskimi režimi, ki so vključevali primarno intravensko aplicirane difosfonate so poročali o pojavu osteonekroze čeljustnice, običajno v povezavi z ekstrakcijo zoba ali lokalno okužbo (vključno z osteomielitisom) ali obojim. Mnogi od omenjenih bolnikov so dobivali tudi kemoterapijo in kortikosteroide. O pojavu osteonekroze čeljustnice so poročali tudi pri bolnikih z osteoporozo, ki so jemali difosfonate peroralno.

Pri bolnikih s sočasnimi dejavniki tveganja, kot so rakavo obolenje, kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi, slaba ustna higiena, periodontalna bolezen in kajenje, je treba pred začetkom zdravljenja z difosfonati opraviti zobozdravstveni pregled, vključno z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi.

Če je mogoče, naj se taki bolniki med zdravljenjem z difosfonati izognejo invazivnim zobozdravstvenim posegom. Tovrstni posegi lahko v primeru pojava osteonekroze čeljustnice med zdravljenjem z difosfonati stanje še poslabšajo. Na voljo ni podatkov, ki bi kazali, da pri bolnikih, ki zobozdravstvene posege nujno potrebujejo, prekinitev zdravljenja z difosfonati zmanjša tveganje za pojav osteonekroze čeljustnice. Lečeči zdravnik naj na podlagi kliničnega mnenja vodi plan obravnave posameznega bolnika, ki temelji na oceni razmerja med koristjo in tveganjem.

#### *Atipični zlom stegenice*

Pri zdravljenju z difosfonati, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju osteoporozne, 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, ki so jemali difosfonate, so poročali o bolečinah v kosteh, sklepih in/ali mišicah. Po izkušnjah s tržišča so bili ti simptomi redko hudi in/ali onesposobljujoči (glejte 4.8 Neželeni učinki).

Simptomi so se pojavili od enega dne do več mesecev po začetku zdravljenja. Večina bolnikov je po prekinitvi zdravljenja čutila olajšanje. Podskupini bolnikov so se simptomi ob ponovni uvedbi zdravljenja z istim zdravilom ali z drugim difosfonatom ponovili.

Če bolniki pozabijo vzeti zdravilo Alendronat Arrow, morajo biti poučeni, naj eno tableto vzamejo zjutraj, takoj, ko se spomnijo. Ne smejo vzeti dveh tablet v istem dnevu, ampak morajo tablete jemati enkrat na dan, tako kot prvotno načrtovano.

Uporaba alendronata ni priporočljiva pri bolnikih z okvaro ledvic, pri katerih je hitrost GRF manjša od 35 ml/min (glejte 4.2 Odmerjanje in način uporabe).

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

Hipokalciemijo je treba korigirati pred začetkom zdravljenja z alendronatom (glejte 4.3 Kontraindikacije).

Učinkovito je treba zdraviti tudi druge motnje presnove mineralov (na primer pomanjkanje vitamina D in hipoparatiroidizem). Pri teh bolnikih je treba med zdravljenjem z zdravilom Alendronat Arrow nadzorovati plazemsko koncentracijo kalcija in znake hipokalciemije.

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. Kljub temu so v redkih primerih poročali o pojavu simptomatske hipokalciemije, ki je bila občasno zelo resna in se je navadno pojavila pri bolnikih s predisponirajočim stanjem (npr. hipoparatiroidizem, pomanjkanje vitamina D in zmanjšana absorpcija kalcija). Pri bolnikih, ki jemljejo glukokortikoide je še posebej pomembno zagotoviti zadosten vnos kalcija in vitamina D.

#### *Pomožne snovi*

To zdravilo vsebujejo 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 z alendronatom, lahko hrana in pijača (tudi mineralna voda), dodatki kalcija, antacidi in nekatera druga peroralna zdravila, vplivajo na njegovo absorpcijo. Zaradi tega morajo bolniki po zaužitju alendronata počakati vsaj 30 minut, preden vzamejo katerokoli drugo peroralno zdravilo (glejte 4.2 Odmerjanje in način uporabe in 5.2 Farmakokinetične lastnosti).

Drugih klinično pomembnih interakcij ni pričakovati. Številni bolniki so v kliničnih raziskavah med jemanjem alendronata dobivali tudi estrogen (intravaginalno, transdermalno ali peroralno). Ugotovili niso nobenih neželenih učinkov, ki bi bili posledica njune sočasne uporabe.

Ker je uporaba NSAID povezana z draženjem prebavil, je pri sočasni uporabi z alendronatom potrebna previdnost. Čeprav posebne študije medsebojnega delovanja niso bile izvedene, je bil alendronat v kliničnih študijah sočasno uporabljan s široko skupino pogosto predpisanih zdravil, pri čemer ni bilo očitnih neželenih kliničnih interakcij.

#### 4.6 Nosečnost in dojenje

##### *Uporaba med nosečnostjo*

Alendronata se med nosečnostjo ne sme uporabljati. Ni zadostnih podatkov o uporabi alendronata pri nosečnicah. Študije na živalih ne kažejo na posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, ali postnatalni razvoj. Pri brejih podganah je uporaba alendronata povzročila distocijo v povezavi s hipokalcemijo (glejte 5.3 Predklinični podatki o varnosti).

##### *Uporaba med dojenjem*

Ni znano ali se alendronat izloča v materino mleko. Doječe matere alendronata ne smejo uporabljati.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vseeno pa lahko nekatere neželene reakcije, ki so jih poročali pri uporabi zdravila Alendronat Arrov, pri nekaterih bolnikih vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Odziv posameznikov na uporabo zdravila Alendronat Arrow se lahko razlikuje. (Glejte 4.8 Neželeni učinki).

#### 4.8 Neželeni učinki

V enoletni študiji pri ženskah po menopavzi z osteoporozo je bil celoten varnostni profil natrijevega alendronata enkrat tedensko 70 mg (n = 519) podoben kot pri alendronatu 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 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 obeh terapevtskih skupinah enoletne študije ter pri  $\geq 1$  % bolnikov, zdravljenih z alendronatom 10 mg/dan, in hkrati pogosteje kot pri bolnikih na placebu v triletni študiji.

	Enoletna študija		Triletna študije	
	Fosamax <i>enkrat tedensko</i> 70 mg (n=519) %	alendronat 10 mg/dan (n=370) %	alendronat 10 mg/dan (n=196) %	Placebo (n=397) %
<i>Neželeni učinki v prebavilih</i>				
bolečine v trebuhu	3,7	3,0	6,6	4,8
dispepsija	2,7	2,2	3,6	3,5
gastroezofagealni refluks	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
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 razjeda požiralnika	0,0	1,1	0,0	0,0
požiralnika	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Mišično-skeletni neželeni učinki</i>				
mišično-skeletna bolečina (v kosteh, mišicah ali sklepih)	2,9	3,2	4,1	2,5
mišični krči	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Nevrološki neželeni učinki</i>	0,4	0,3	2,6	1,5
glavobol				

Iz kliničnih raziskav in/ali s trga so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

*Pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Zelo redki ( $< 1/10.000$ ), vključno s posameznimi primeri*

***Bolezni imunskega sistema:***

*Redki:* preobčutljivostne reakcije, vključno s koprivnico in angioedemom

***Presnovne in prehranske motnje:***

*Redki:* simptomatska hipokalcemija, pogosto v povezavi s predisponirajočimi stanji (glejte poglavje 4.4)

***Bolezni živčevja:***

*Pogosti:* glavobol

***Očesne bolezni:***

*Redki:* vnetje uvee, vnetje beločnice, vnetje episklere

***Bolezni prebavil:***

*Pogosti:* bolečine v trebuhu, dispepsija, zaprtje, driska, flatulenca, razjeda požiralnika\*, disfagija\*, napet trebuh, gastroezofagealni refluks

*Občasni:* navzea, bruhanje, gastritis, ezofagitis\*, erozije požiralnika\*, melena

*Redki:* striktura požiralnika\*, razjede požiralnika in ust\*, PUK (perforacije, ulkus, krvavitev) v zgornjem delu prebavil (glejte poglavje 4.4)

\*Glejte poglavji 4.2 in 4.4.

***Bolezni kože in podkožja:***

*Občasni:* izpuščaj, srbenje, eritem

*Redki:* fotosenzitiven izpuščaj

*Zelo redki, vključno s posameznimi primeri:* posamezni primeri hudih kožnih reakcij, vključno s Stevens – Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo

***Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:***

*Pogosti:* mišično-skeletna bolečina (v kosteh, mišicah ali sklepih)

*Redki:* O osteonekrozi čeljusti so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z difosfonati. Večina poročil se nanaša na bolnike z rakavim obolenjem, v nekaterih primerih pa tudi na bolnike, ki so se zdravili zaradi osteoporoze. Osteonekroza čeljusti je navadno povezana z ekstrakcijo

zoba in/ali lokalno okužbo (vključno z osteomielitisom). Prepoznani dejavniki tveganja so rakavo obolenje, kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi, slaba ustna higiena in kajenje; huda mišično – skeletna bolečina (v kosteh, mišicah ali sklepih) (glejte 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Med izkušnjami v obdobju trženja so poročali o naslednjih neželenih učinkih (pogostnost je redka): atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice (za difosfonate značilen neželeni učinek).

***Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:***

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

**V obdobju trženja zdravila so poročali o naslednjih neželenih učinkih (pogostnost neznan):**

***Bolezni živčevja:*** omotica, sprememba okusa

***Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:*** vrtoglavica

***Bolezni kože in podkožja:*** alopecija

***Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:*** otekanje sklepov.

***Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:***

astenija, periferni edemi

***Izvidi laboratorijskih preiskav***

V kliničnih študijah so opazili asimptomatska, blaga in prehodna zmanjšanja serumskega kalcija in fosfata: pri bolnikih, ki so jemali alendronat 10 mg na dan, za približno 18 % oz. 10 %, pri bolnikih, ki so jemali placebo, pa za približno 12 % oz. 3 %. Pojavnost zmanjšanja serumskega kalcija na < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) in serumskega fosfata na ≤ 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) pa je bila v obeh skupinah podobna.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

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

Posebnih napotkov o ukrepih po prevelikem odmerjanju alendronata ni na voljo. Bolnik naj pije mleko ali vzame antacid, ki vežeta alendronat. Zaradi nevarnosti draženja požiralnika bruhanja ne smemo izzvati. Bolnik mora ostati v popolnoma vzravnem 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 Alendronat Arrow 10 mg tablete, natrijev alendronat trihidrat, je difosfonat, ki zavira osteoklastno kostno resorpcijo brez neposrednega učinka na tvorbo kosti. V predkliničnih raziskavah so ugotovili, da se alendronat lokalizira predvsem v predelih, kjer poteka aktivna resorpcija. Zavrto je delovanje osteoklastov, ne pa tudi njihovo formiranje in privabljanje. Kost, ki se tvori med zdravljenjem z alendronatom, je normalne kakovosti.

#### *Zdravljenje pomenopavzne osteoporoze*

**Osteoporoza je opredeljena kot zmanjšanje mineralne kostne gostote (MKG) hrbtenice ali kolka za 2,5 standardni deviaciji pod povprečje za normalno mlado populacijo ali kot predhodni zlomi krhkih kosti ne glede na MKG.**

Učinek alendronata na MKG in pojavnost zlomov pri ženskah po menopavzi so raziskovali v dveh začetnih, enako zasnovanih raziskavah o učinkovitosti (n = 994) in v raziskavi FIT (*Fracture Intervention Trial*, n = 6459).

V začetnih raziskavah o učinkovitosti se je povprečna MKG hrbtenice, vratu stegenice oz. trohantra pri zdravljenju z 10 mg alendronata na dan v primerjavi s placebom po treh letih zvečala za 8,8 %, 5,9 % oz. 7,8 %. Pomembno se je zvečala 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, zmanjšal za 48 % (alendronat: 3,2 %, placebo: 6,2 %). V dveletnem podaljšku teh raziskav se je MKG hrbtenice in trohantra še naprej zvečevala. MKG vratu stegenice in celotnega telesa se nista spremenili.

Študija FIT je bila sestavljena iz dveh s placebom kontroliranih študij: triletna študije, v kateri je sodelovalo 2027 bolnic, ki so imele na začetku raziskave vsaj en (kompresijski) zlom vretenca in štiriletne študije pri 4432 bolnicah z majhno kostno maso, vendar brez začetnega zloma vretenca, od katerih jih je 37 % imelo osteoporozo, ki je opredeljena kot zmanjšanje mineralne kostne gostote (MKG) hrbtenice ali kolka za 2,5 standardni deviaciji pod povprečje za normalno mlado populacijo. Pri vseh bolnikih z osteoporozo, vključenih v obe študiji FIT so tablete z alendronatom zmanjšale incidenco:  $\geq 1$  zlom vretenca do 48 %, večkratne zlome vretenca do 87 %,  $\geq 1$  boleč zlom vretenca do 45 %, kakršenkoli boleči zlom do 31 % in zlom kolka do 54 %.

Ti rezultati kažejo skladen učinek tablet z alendronatom na zmanjšanje incidence zlomov, vključno z zlomi hrbtenice in kolka, ki so najbolj razširjeni osteoporozni zlomi.

#### *Preventiva pomenopavzne osteoporoze*

Učinek alendronata na preprečevanje izgube kostne gostote je bil preverjen 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 prejemale 5 mg tablete alendronata, MKG povečala za 3,5 %, 1,3 %, 3,0 % in 0,7 % v hrbtenici, glavi stegenice, trohantru in 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 z alendronatom 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 alendronatom pri preprečevanju osteoporoze niso znani, vendar trenutno potekajo podaljšane klinične raziskave z do 10-letnim zdravljenjem.



### *Sočasna uporaba z estrogenom/hormonskim nadomestnim zdravljenjem (HNZ)*

Ocenjeni so bili učinki zdravljenja z 10 mg tabletami alendronata enkrat na dan sočasno z estrogenom (0,625 mg/dan), ki je bil dan bodisi samostojno bodisi v kombinaciji, v dveletni študiji pri postmenopavznih ženskah z osteoporozo in prestalo histerektomijo. MKG lumbalnega dela hrbtenice je bila (od izhodiščne vrednosti) v dveh letih signifikantno večja pri uporabi kombinacije (8,3 %) napram samostojni uporabi estrogena ali tablet z alendronatom (v obeh primerih 6,0 %).

V enoletni študiji so bili ocenjeni učinki na MKG pri pomenopavznih ženskah z osteoporozo po dodatku tablet z alendronatom k ustaljenim odmerkom (najmanj eno leto) HNZ (estrogen ± progestin). V enem letu je dodatek 10 mg tablet z alendronatom k HNZ povzročil signifikantno povečanje MKG lumbalnega dela hrbtenice (3,7 %) napram samostojnem HNZ (1,1 %).

V teh študijah so bili opaženi ugodni razvoji kombiniranega zdravljenja na MKG celega kolka, glave stegenice in trohantra, v primerjavi s samostojnim HNZ. Signifikanten učinek na MKG celega telesa pa ni bil opažen.

*Pediatrični bolniki:* Uporabo natrijevega alendronata so preučevali pri majhnem številu bolnikov imperfektno osteogenezo, mlajših od 18 let. Rezultati so nezadostni, da bi podprli uporabo natrijevega alendronata pri pediatričnih bolnikih z imperfektno 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 za odmerke od 5 do 70 mg v primerjavi z intravenskim referenčnim odmerkom 0,64-odstotna. Biološka uporabnost se je po zaužitju alendronata eno uro ali pol ure pred standardiziranim zajtrkom podobno zmanjšala na ocenjenih 0,46 % in 0,39 %. V raziskavah o osteoporozni je bil alendronat učinkovit, če so ga bolniki jemali vsaj 30 minut pred prvim dnevnim obrokom hrane ali pijače.

Pri jemanju alendronata skupaj s standardiziranim 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 %.

Zaradi peroralne uporabe prednizona (20 mg trikrat na dan, pet dni) ni bilo klinično pomembne spremembe peroralne biološke uporabnosti alendronata (povprečno zvečanje od 20 do 44 %).

### *Porazdelitev*

Raziskave pri podganah kažejo, da se alendronat po intravenski uporabi 1 mg/kg najprej porazdeli po mehkih tkivih, nato pa se hitro prerazporedi v kosti ali izloči s sečem. Povprečni porazdelitveni volumen v ravnotežnem stanju (brez kosti) je pri ljudeh vsaj 28 litrov.

Plazemske koncentracije učinkovine po peroralnih terapevtskih odmerkih so za analitsko določitev premajhne (<5 ng/ml). Na plazemske beljakovine se pri ljudeh veže približno 78 % alendronata.

### *Presnova*

Dokazov, da se alendronat presnavlja v človeškem ali živalskem organizmu, ni.

### *Izločanje*

Po enkratnem intravenskem odmerku radioaktivno označenega alendronata  $^{14}\text{C}$  se je približno 50 % radioaktivne snovi izločilo s sečem v 72 urah; v blatu so našli le malo ali nič radioaktivne snovi. Po enkratnem 10-miligramskem intravenskem odmerku je bil ledvični očistek alendronata 71 ml/min, sistemski očistek pa ni presegel 200 ml/min. Po intravenski uporabi so se plazemske koncentracije v šestih urah zmanjšale za več kot 95 %. Končna razpolovna doba pri ljudeh po oceni presega deset let, kar odraža sproščanje alendronata iz okostja. Alendronat se ne izloča prek 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 bolnikih*

Predklinične raziskave kažejo, da se učinkovina, ki se ne odlaga v kosti, hitro izloči s sečem. Po kroničnem odmerjanju kumulativnih intravenskih odmerkov do 35 mg/kg pri živalih niso našli dokazov o nasičenju prevzema v kosti. Čeprav kliničnih informacij ni na voljo, je možno, da se kot pri živalih izločanje alendronata skozi ledvice pri bolnikih z ledvično okvaro zmanjša. Zato je pri bolnikih z ledvično okvaro pričakovati nekoliko večje kopičenje alendronata v kosteh (glejte 4.2 Odmerjanje in način uporabe).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V običajnih raziskavah o splošni toksičnosti, genotoksičnosti in karcinogenosti niso ugotovili posebne nevarnosti za ljudi. V raziskavah pri podganjih samicah so ugotovili, da je bila distocija zaradi hipokalcemije povezana z zdravljenjem z alendronatom. V raziskavah pri podganah, ki so prejemale velike odmerke, se je zvečala pogostost nepopolnega fetalnega okostenevanja. Pomen tega za ljudi ni znan.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

mikrokristalna celuloza  
laktoza monohidrat  
natrijev karmelozat  
magnezijev stearat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Podatek smiselno ni potreben.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25°C. Shranjujte v originalni ovojnini.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Tablete so na voljo v trislojnih pretisnih oмотih (PVC/PE/PVDC/Al) po 14, 28, 56, 98, 112 in 50 × 1 (enota odmerka).

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom in odlaganje**

Ni posebnih zahtev.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Arrow Generics Limited, Unit 2, Eastman Way, Stevingage, Hertfordshire, SG1 4SZ, Velika Britanija.

#### **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

28 tablet: 5363-I-2230/12

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

22. 8. 2006/12. 4. 2010

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

28. 11. 2011