

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

ALENAX 70 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 150,94 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele, bikonveksne tablete z vtisnjeno oznako "AD70" na eni strani in oznako "G" 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

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena 70 mg tableta enkrat na teden. Optimalno trajanje zdravljenja osteoporoze z difosfonati še ni določeno. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja z zdravilom ALENAX je potrebno ponovno periodično oceniti glede na koristi in tveganja za posameznega bolnika, še posebno po daljši uporabi, v trajanju 5 let ali več.

Posebne populacije

*Starejši:*

V kliničnih študijah niso opazili s starostjo povezanih razlik v učinkovitosti ali varnosti alendronata. Zato pri starejših prilagajanje odmerka ni potrebno.

*Bolniki z okvaro ledvic:*

Bolnikom z očistkom kreatinina, večjim od 35 ml/min, odmerkov ni potrebno prilagajati. Uporabe alendronata pri bolnikih, pri katerih je očistek kreatinina manjši kot 35 ml/min, se zaradi pomanjkanja izkušenj ne priporoča.

*Pediatrična populacija:*

Varnost in učinkovitost natrijevega alendronata (učinkovina) pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili potrjeni. Tega zdravila ne uporabljajte pri otrocih, mlajših od 18 let. Podatki, ki so trenutno na voljo za alendronsko kislino pri pediatrični populaciji, so opisani v poglavju 5.1.

## Način uporabe

### za peroralno uporabo

*Za zagotovitev primerne absorpcije alendronata:*

Zdravilo ALENAX je treba vzeti na tešče, samo z navadno vodo, najmanj 30 minut pred prvim obrokom hrane ali pijače ali zaužitjem drugih zdravil. Druga pijača (tudi mineralna voda), hrana ali druga zdravila lahko zmanjšajo absorpcijo alendronata (glejte poglavje 4.5).

*Da bi olajšali prihod zdravila v želodec in na ta način zmanjšali nevarnost lokalnega draženja in draženja požiralnika/neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4):*

- naj bolniki pogoltnejo tableto zdravila ALENAX zjutraj, takoj, ko vstanejo, s polnim kozarcem vode (ne manj kot 200 ml).
- naj bolniki tableto zdravila ALENAX pogoltnejo celo. Zdravila ALENAX bolniki ne smejo drobiti, žvečiti ali raztopiti v ustih, ker obstaja nevarnost nastanka razjede v ustih in 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 ALENAX.
- zdravila ALENAX bolniki ne smejo jemati pred spanjem ali preden zjutraj vstanejo.

Če je vnos s hrano nezadosten, morajo bolniki prejemati dodatke kalcija in vitamina D (glejte poglavje 4.4).

Uporaba alendronata v odmerku 70 mg enkrat tedensko pri z glukokortikoidi povzročeni osteoporozi ni bila preučena.

### **4.3 Kontraindikacije**

- nenormalnosti požiralnika in drugi dejavniki, ki upočasnjujejo praznjenje požiralnika, kot sta striktura ali ahalazija.
- nezmožnost stati ali sedeti vzravnano vsaj 30 minut.
- preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- hipokalcemija (glejte tudi poglavje 4.4).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Neželeni učinki v zgornjem delu prebavil

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 poglavje 4.3).

Pri bolnikih z Barrettovim požiralnikom morajo zdravniki pretehtati koristi in možna tveganja alendronata pri vsakem bolniku posebej.

Pri bolnikih, ki so jemali alendronat, so poročali o neželenih učinkih 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 striktura požiralnika. Zdravnik mora biti zato pozoren na kakršne koli znake ali simptome, ki opozarjajo na možno reakcijo v požiralniku in bolnikom naročiti, naj v primeru simptomov draženja požiralnika, kot so disfagija, bolečine pri požiranju ali retrosternalna bolečina, pojav zgage ali njeno poslabšanje, prekinjejo zdravljenje z alendronatom in poiščejo zdravniško pomoč (glejte poglavje 4.8).

Tveganje za pojav resnih neželenih učinkov v požiralniku je večje pri bolnikih, ki alendronata ne jemljejo pravilno in/ali ga jemljejo tudi še po pojavu simptomov, ki kažejo na razdraženost

požiralnika. Zelo pomembno je, da bolnike natančno poučimo, kako naj jemljejo alendronat, in da bolniki navodila tudi razumejo (glejte poglavje 4.2). Bolnikom je treba povedati, da neupoštevanje teh navodil lahko poveča možnost pojava težav s požiralnikom.

Čeprav v obsežnih kliničnih študijah niso opazili povečanega tveganja, so (po prihodu zdravila na trg) redko poročali o želodčnih razjedah v želodcu in razjedah na dvanajstniku, med katerimi so bile nekatere hude in z zapleti (glejte poglavje 4.8).

#### Osteonekroza čeljustnice

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

- jakost difosfonatov (največja pri zolendronski kislini), pot uporabe (glejte zgoraj) in kumulativni odmerek,
- rak, kemoterapijo, radioterapijo, kortikosteroide, zaviralce angiogeneze, kajenje,
- anamnezo boleznih zob, slabo ustno higieno, bolezen dlesni, invazivni zobozdravniški poseg in slabo prilagajajočo zobno protezo.

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

Med zdravljenjem bi se morali ti bolniki, če je le mogoče, izogibati invazivnim zobozdravstvenim posegom. Pri bolnikih, pri katerih se je med zdravljenjem z difosfonati razvila osteonekroza čeljusti, lahko dentalna operacija bolezensko stanje še poslabša. Za bolnike, ki potrebujejo dentalne posege, ni na voljo podatkov, ki bi potrdili zmanjšanje tveganja za osteonekrozo čeljusti ob prekinitvi zdravljenja z difosfonati. Na osnovi ocene razmerja med koristmi in tveganji pri vsakem posameznem bolniku mora zdravnik klinično presoditi potek zdravljenja.

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

#### Osteonekroza zunanjega slušnega kanala

Pri zdravljenju z difosfonati so poročali o osteonekrozi zunanjega slušnega kanala, večinoma pri dolgotrajnem zdravljenju. Med možne dejavnike tveganja za osteonekrozo zunanjega slušnega kanala spadajo uporaba steroidov in kemoterapija in/ali lokalni dejavniki tveganja, kot sta okužba ali poškodba. Možnost osteonekroze zunanjega slušnega kanala je treba upoštevati pri bolnikih, ki prejemajo difosfonate in pri katerih se pojavljajo simptomi boleznih ušesa, kot sta bolečina ali izcedek iz ušesa, ali kronična vnetja ušes.

#### Mišičnoskeletna bolečina

Pri bolnikih, ki so jemali difosfonate, so poročali o bolečinah v kosteh, sklepih in/ali mišicah. Po izkušnjah po prihodu zdravila na trg so bili ti simptomi redko hudi in/ali onesposobljujoči (glejte poglavje 4.8). 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.

#### Atipični zlomi stegenice

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 kjer koli 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 kakršne koli bolečine v stegnu, kolku ali dimljah, vsakega bolnika z navedenimi simptomi pa je treba pregledati glede nepopolnega zloma stegenice.

#### Kožne reakcije

V obdobju trženja zdravila so redko poročali o resnih kožnih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo.

#### Izpuščeni odmerki

Če bolniki pozabijo vzeti zdravilo ALENAX, 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 teden, na izbrani dan, tako kot so prvotno načrtovali.

#### Okvara ledvic

Uporaba alendronata ni priporočljiva pri bolnikih z okvaro ledvic, pri katerih je očistek kreatinina manjši od 35 ml/min (glejte poglavje 4.2).

#### Kostna in mineralna presnova

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

Hipokalcemijo je treba korigirati pred začetkom zdravljenja z alendronatom (glejte poglavje 4.3). Pred začetkom jemanja tega zdravila je treba učinkovito zdraviti tudi druge motnje presnove mineralov (na primer pomanjkanje vitamina D in hipoparatiroidizem). Pri teh bolnikih je treba med zdravljenjem z zdravilom ALENAX nadzorovati plazemsko koncentracijo kalcija in znake 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 serumskih vrednosti kalcija in fosfata. Kljub temu so v redkih primerih poročali o pojavu simptomatske hipokalcemije, ki je bila občasno zelo resna in se je navadno pojavila pri bolnikih s predisponirajočim stanjem (na primer 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 vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

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

Sočasno jemanje alendronata s hrano in pijačo (vključno z mineralno vodo), dodatki kalcija, antacidi in nekaterimi peroralnimi zdravili lahko vpliva na absorpcijo alendronata. Zato morajo bolniki po zaužitju alendronata vsaj 30 minut počakati, preden vzamejo katero koli drugo peroralno zdravilo (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Drugih klinično pomembnih interakcij z zdravili ni pričakovati. Številni bolniki so v kliničnih preskušanjih 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 NSAR povezana z draženjem prebavil, je pri sočasni uporabi z alendronatom potrebna previdnost.

Čeprav specifičnih študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli, so v kliničnih preskušanjih alendronat uporabljali sočasno s širokim naborom pogosto predpisanih zdravil, pri tem pa niso ugotovili očitnih klinično škodljivih interakcij.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Alendronata se med nosečnostjo ne sme uporabljati. O uporabi alendronata pri nosečnicah ni zadostnih podatkov ali so omejeni.

Študije na živalih so pokazale škodljive učinke na sposobnost razmnoževanja. Pri brejih podganah je uporaba alendronata povzročila distocijo v povezavi s hipokalcemijo (glejte poglavje 5.3).

##### Dojenje

Ni znano ali se alendronat/presnovki izločajo v materino mleko pri človeku. Tveganja za novorojenčke/dojenčke se ne da izključiti. Doječe matere alendronata ne smejo uporabljati.

##### Plodnost

Difosfonati se vgrajujejo v kostni matriks, od koder se postopoma sproščajo v obdobju več let. Količina difosfonata, ki se vgradi v kosti pri odraslem, in s tem količina, ki je na voljo za sproščanje nazaj v sistemski obtok, je neposredno povezana z odmerkom in trajanjem uporabe difosfonata (glejte poglavje 5.2). Ni podatkov o tveganju za plod pri človeku. Obstaja teoretično tveganje za nevarnost poškodbe ploda, pretežno skeletne, če ženska zanosi po zaključku ciklusa zdravljenja z difosfonatom. Vpliv spremenljivk na tveganje, kot so čas med prenehanjem zdravljenja z difosfonatom do spočetja, uporaba točno določenega difosfonata ter pot uporabe (intravenska proti peroralni), ni bil raziskan.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Alendronat nima vpliva ali ima zanemarljiv neposreden vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom se lahko pojavijo nekatere neželene reakcije (na primer zamegljen vid, omotica in huda bolečina v kosteh, mišicah ali sklepih (glejte poglavje 4.8)), ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

V enoletni študiji pri ženskah po menopavzi z osteoporozo je bil celoten varnostni profil 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 placebo.

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 placebo v triletni študiji.

	enoletna raziskava		triletne raziskave	
	alendronat enkrat tedensko 70 mg (n=519) %	alendronat 10 mg/dan (n=370) %	alendronat 10 mg/dan (n=196) %	placebo (n=397) %
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
driska	0,6	0,5	3,1	1,8
disfagija	0,4	0,5	1,0	0,0
flatulenca	0,4	1,6	2,6	0,5
gastritis	0,2	1,1	0,5	1,3
želodčna razjeda	0,0	1,1	0,0	0,0
razjeda požiralnika	0,0	0,0	1,5	0,0
mišično-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
glavobol nevrološkega izvora	0,4	0,3	2,6	1,5

#### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Iz kliničnih študij in/ali iz izkušenj v obdobju trženja zdravila so poročali tudi o naslednjih neželenih učinkih:

Pogostnosti so definirane kot: Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), Občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), Redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), Zelo redki ( $< 1/10.000$ )

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
<b>Bolezni imunskega sistema:</b>	Redki	preobčutljivostne reakcije, vključno s koprivnico in angioedemom
<b>Presnovne in prehranske motnje:</b>	Redki	simptomatska hipokalcemija, pogosto v povezavi s predispozicijskimi stanji <sup>§</sup>
<b>Bolezni živčevja:</b>	Pogosti	glavobol, omotica <sup>#</sup>
	Občasni	disgevizija <sup>#</sup>
<b>Očesne bolezni:</b>	Občasni	vnetje oči (uveitis, skleritis, episkleritis)
<b>Ušesne bolezni vključno z motnjami labirinta:</b>	Pogosti	vrtočlavica <sup>#</sup>
<b>Bolezni prebavil:</b>	Pogosti	bolečine v trebuhu, dispepsija, zaprtje, driska, vetrovi, razjeda požiralnika*, disfagija*, napet trebuh, gastroezofagealni refluks
	Občasni	navzea, bruhanje, gastritis, ezofagitis*, erozije

		požiralnika*, melena <sup>#</sup>
	Redki	Striktura požiralnika*, razjede ust in žrela*, PUK (perforacije, ulkusi, krvavitve) v zgornjem delu prebavil
<b>Bolezni kože in podkožja:</b>	Pogosti	alopecija <sup>#</sup> , srbenje <sup>#</sup>
	Občasni	izpuščaj, eritem
	Redki	izpuščaj s fotosenzitivnostjo, hude kožne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo <sup>#</sup>
<b>Bolezni mišično skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</b>	Zelo pogosti	mišično-skeletne bolečine (v kosteh, mišicah ali sklepih), ki so včasih hude <sup>#§</sup>
	Pogosti	otekli sklepi <sup>#</sup>
	Redki	osteonekroza čeljustnice <sup>&amp;§</sup> , atipični subtrohanterni zlomi stegenice, zlomi diafize stegenice <sup>1</sup> (neželeni učinek se nanaša na skupino difosfonatov)
	Zelo redki	osteonekroza zunanega slušnega kanala (neželeni učinek skupine difosfonatov)
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</b>	Pogosti	astenija <sup>#</sup> , periferni edemi <sup>#</sup>
	Občasni	prehodni simptomi kot pri akutni reakciji (mialgija, oslabelost in redko zvišana telesna temperatura), značilno v povezavi z začetkom zdravljenja <sup>#</sup>
<sup>§</sup> Glejte poglavje 4.4 <sup>#</sup> V kliničnih preskušanjih je bila pogostnost v skupini, ki je prejela zdravilo, podobna kot v skupini, ki je prejela placebo * Glejte poglavji 4.2 in 4.4 & Ta neželeni učinek je bil ugotovljen v obdobju trženja zdravila. V ustreznih kliničnih preskušanjih so izračunali pogostnost kot redko. <sup>1</sup> Ugotovljeni v obdobju trženja zdravila		

#### 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:

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

Preveliki peroralni odmerki lahko vodijo do hipokalcemije, hipofosfatemije in simptomov v zgornjem delu prebavil, kot so razdraženost želodca, zgaga, ezofagitis, gastritis ali želodčna razjeda.

### Zdravljenje

Posebni napotki o ukrepih pri 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 za bolezni kosti, Zdravila z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti, difosfonati.

Oznaka ATC: M05BA 04

### Mehanizem delovanja

Zdravilna učinkovina zdravila ALENAX, 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 pridobivanje oziroma privabljanje. Kost, ki se tvori med zdravljenjem z alendronatom, je normalne kakovosti.

### Klinična učinkovitost in varnost

#### Zdravljenje pomenopavzalne osteoporoze

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

Terapevtsko ekvivalenco alendronata 70 mg enkrat tedensko (n = 519) in alendronata 10 mg enkrat dnevno (n = 370) so dokazali v enoletni multicentrični raziskavi pri ženskah po menopavzi z osteoporozo. Po enem letu se je pri skupini, ki je jemala 70 mg odmerek enkrat tedensko, MKG ledvene hrbtenice glede na izhodiščno vrednost povišala povprečno za 5,1 % (95 % interval zaupanja: 4,8 %, 5,4 %), pri skupini, ki je jemala 10 mg odmerek enkrat dnevno pa povprečno za 5,4 % (95 % interval zaupanja: 5,0 %, 5,8 %). Povprečno zvečanje MKG na vratu stegenice je bilo pri skupini, ki je jemala 70 mg odmerek enkrat tedensko 2,3 %, pri skupini, ki je jemala 10 mg odmerek enkrat dnevno pa 2,9 %. MKG celotnega kolka se je v prvi skupini povprečno zvišala za 2,9 %, v drugi skupini pa za 3,1 %. Obe skupini sta si bili podobni tudi glede povišanja MKG na drugih mestih skeleta.

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

V začetnih študijah učinkovitosti se je povprečna mineralna kostna gostota (MKG) hrbtenice, vratu stegenice oz. trohantra pri zdravljenju z alendronatom 10 mg/dan v primerjavi s placebom po treh letih 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 % v primerjavi s placebom 6,2 %).



V dvoletnem podaljškju teh študij se je MKG hrbtenice in trohantra se naprej zvečevala, MKG vratu stegenice in celotnega telesa pa sta se vzdrževali.

Raziskava FIT sestoji iz dveh s placebom primerjanih raziskav, v katerih so bolnice jemale alendronat vsak dan (2 leti po 5 mg dnevno in 10 mg dnevno nadaljnje leto ali dve leti):

- **FIT 1:** triletna raziskava pri 2.027 bolnicah, ki so imele ob začetku raziskave vsaj en (kompresijski) zlom vretenca. V tej raziskavi je dnevno zdravljenje z alendronatom zmanjšalo pojavnost  $\geq$  novih zlomov vretenc za 47 % (alendronat 7,9 %, placebo 15,0 %). Statistično značilno zmanjšanje je bilo ugotovljeno tudi pri pojavnosti zlomov kolka (1,1 % v primerjavi z 2,2 %, 51 % zmanjšanje).
- **FIT 2:** štiriletna raziskava pri 4.432 bolnicah z nizko kostno maso, vendar na začetku brez zloma vretenca. V tej raziskavi so pri analizi podskupine žensk z osteoporozo (37 % svetovne populacije, ki ustreza že omenjeni definiciji osteoporoze) opazili pomembno razliko v pojavnosti zlomov kolka (alendronat 1,0 % v primerjavi s placebom 2,2 %, 56 % zmanjšanje) in v pojavnost  $\geq$  1 zlomov vretenc (2,9 % v primerjavi s 5,8 %, 50 % zmanjšanje).

#### Izvidi laboratorijskih preiskav

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

#### Pediatrična populacija

Uporabo alendronata so preučevali pri majhnem številu bolnikov, mlajših od 18 let, z imperfektno osteogenezo. Rezultati so nezadostni, da bi podprli uporabo 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 alendronata za odmerke od 5 do 70 mg v primerjavi z intravenskim referenčnim odmerkom 0,64 %. Biološka uporabnost se je pri zaužitju alendronata eno uro ali pol ure pred standardiziranim zajtrkom podobno zmanjšala na ocenjenih 0,46 % in 0,39 %. V raziskavah osteoporoze je bil alendronat učinkovit pri jemanju 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 %.

Pri zdravih osebah zaradi peroralne uporabe prednizona (20 mg trikrat dnevno, pet dni) ni bilo klinično pomembne spremembe v peroralni biološki uporabnosti alendronata (povprečno zvečanje od 20 % do 44 %).

#### Porazdelitev

Študije pri podganah kažejo, da se alendronat po intravenski aplikaciji 1 mg/kg prehodno porazdeljuje v mehka tkiva, nato pa se hitro prerazporedi v kosti ali se izloči z urinom. Povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (brez kosti), je pri ljudeh vsaj 28 litrov. Plazemske koncentracije učinkovine po peroralnih terapevtskih odmerkih so za analitsko določitev premajhne ( $< 5$  ng/ml). Vezava na plazemske proteine je pri ljudeh približno 78 %.

#### Biotransformacija

Ni dokazov, da se alendronat presnavlja v človeškem ali živalskem organizmu.

#### Izločanje

Po enkratnem intravenskem odmerku [<sup>14</sup>C] alendronata se je približno 50 % radioaktivnosti izločilo z urinom v 72 urah; v blatu so našli le malo ali nič radioaktivnosti. Po enkratnem 10 mg intravenskem odmerku je bil renalni očistek alendronata 71 ml/min (1,18 ml/s), sistemski očistek pa ni presegel 200 ml/min (3,33 ml/s). Za več kot 95 % so plazemske koncentracije padle v 6 urah po intravenski aplikaciji. Terminalni razpolovni čas pri ljudeh po oceni presega 10 let, kar odraža sproščanje alendronata iz okostja. Alendronat se ne izloča preko kislinskih ali bazičnih transportnih sistemov v ledvicah podgan in zato ni pričakovati, da bi pri ljudeh vplival na izločanje drugih zdravil po tej poti.

#### Okvara ledvic

Predklinične raziskave kažejo, da se učinkovina, ki se ne odlaga v kosti, hitro izloči z urinom. Po kroničnem odmerjanju kumulativnih intravenskih odmerkov do 35 mg/kg pri živalih niso našli nobenih dokazov o nasičenju privzema v kosti. Čeprav kliničnih informacij ni na voljo, je možno, da se, kot pri živalih, izločanje alendronata preko ledvic pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic zmanjša. Zato pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic pričakujemo nekoliko večje kopičenje alendronata v kosteh (glejte poglavje 4.2).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije na podganah so pokazale, da je bila distocija med porodom zaradi hipokalcemije, povezana z zdravljenjem z alendronatom. V študijah na podganah, ki so prejemale velike odmerke, so dokazali zvečano pogostnost nepopolne fetalne okostenitve. Pomen tega za ljudi ni znan.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

celuloza, mikrokristalna  
laktoza monohidrat  
natrijev karmelozat, premreženi  
magnezijev stearat  
povidon

### **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**

Prozorni ali zeleni neprozorni PVC/aluminij pretisni omoti, ki vsebujejo 4, 8, 12 tablet.

Polipropilenski vsebnik za tablete s polietilensko zaporko ki vsebuje 4, 8, 12 ali 100 tablet (pakiranje za razdeljevanje). V vsebniku je lahko prisotno tudi polnilo iz polietilena.

\*Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebna navodila za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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

Viartis Limited, Damastown Industrial Park Mulhuddart, Dublin 15, Irska

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

H/06/00137/001-007

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

Datum prve pridobitve dovoljenja: 24. 8. 2006

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja: 4. 11. 2010

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

21. 4. 2023