

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

FOSAMAX enkrat tedensko 70 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 70 mg alendronske kisline v obliki 91,37 mg natrijevega alendronata trihidrata.

Pomožne snovi:

Ena tableta vsebuje 113,4 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Ovalne bele tablete, ki imajo na eni strani vtisnjen obris kosti, na drugi pa oznako '31'.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje postmenopavzalne osteoporoze. Zdravilo Fosamax zmanjša tveganje za vertebralne zlome in za zlome kolka.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Da bi omogočili zadostno absorpcijo alendronata:

Moramo zdravilo Fosamax vzeti z navadno vodo (ne z mineralno) najmanj 30 minut pred prvim dnevnim obrokom hrane in pijače ali zaužitjem drugih zdravil. Druge pijače (vključno z mineralno vodo), hrana in nekatera zdravila lahko zmanjšajo absorpcijo alendronata (glejte poglavje 4.5).

Da bi zdravilo čim prej prišlo do želodca in bi se s tem zmanjšala možnost lokalnega draženja in draženja požiralnika oziroma neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4):

- mora bolnik zdravilo Fosamax pogoltniti zjutraj, ko vstane, s polnim kozarcem vode (ne manj kot 200 ml).
- mora bolnik pogoltniti celo tableto Fosamax. Bolnik tablete ne sme zdrobiti, žvečiti ali raztopiti v ustih, ker obstaja nevarnost razjede v ustih in žrelu.
- se bolnik ne sme uleči, dokler ne zaužije prvega dnevnega obroka hrane, kar pa ne sme biti prej kot 30 minut po zaužitju tablete.
- se bolnik še vsaj 30 minut po zaužitju Fosamax tablete ne sme uleči.
- bolnik zdravila Fosamax ne sme vzeti pred spanjem ali preden zjutraj vstane.

V kolikor je vnos s hrano nezadosten, morajo bolniki prejemati nadomestni kalcij in vitamin D (glejte poglavje 4.4).

Uporaba pri starejših: V kliničnih raziskavah ni bilo nobenih od starosti odvisnih razlik v učinkovitosti in varnosti alendronata. Zato pri starejših prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Uporaba pri bolnikih z ledvično okvaro: Pri bolnikih, pri katerih je hitrost glomerulne filtracije večja od 0,58 ml/s (35 ml/min), prilagajanje odmerkov ni potrebno. Bolnikom z ledvično okvaro, pri katerih je hitrost glomerulne filtracije pod 0,58 ml/s (35 ml/min), pa alendronata zaradi pomanjkanja izkušenj ne priporočamo.

Pediatrična populacija: Natrijevega alendronata ni priporočljivo uporabljati pri otrocih, mlajših od 18 let, zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti pri stanjih, povezanih z osteoporozo pri otrocih (glejte tudi poglavje 5.1).

Zdravila Fosamax *enkrat tedensko* 70 mg niso preučevali pri zdravljenju z glukokortikoidi povzročene osteoporoze.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za alendronat ali katerokoli pomožno snov,
- nenormalnosti požiralnika in drugi dejavniki, ki upočasnjujejo praznjenje požiralnika, kot sta striktura ali ahalazija,
- nesposobnost stati ali sedeti vzravnano vsaj 30 minut,
- hipokalcemija,
- glejte tudi poglavje 4.4.

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 zgornjega dela prebavil, kot so disfagija, bolezen požiralnika, gastritis, duodenitis, razjede. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih, ki so imeli v zadnjem obdobju (v preteklem letu) hujše bolezni prebavil, kot na primer peptično 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 pojavih v požiralniku, kot so ezofagitis, razjede in erozije požiralnika, ki jim je redko sledila striktura požiralnika. V nekaterih primerih so bili ti neželeni pojavi hujši in so zahtevali zdravljenje v bolnišnici. Zdravnik mora biti zato pozoren na kakršnekoli znake ali simptome, ki opozarjajo na možno reakcijo v požiralniku. Bolniku mora naročiti, naj v primeru simptomov draženja požiralnika, kot so disfagija, bolečine pri požiranju ali retrosternalna bolečina, pojav zgage ali poslabšanje le-te, prekine zdravljenje z alendronatom in poišče zdravniško pomoč.

Kaže, da je tveganje za resne neželene pojave v požiralniku večje pri bolnikih, ki alendronata ne jemljejo pravilno in/ali nadaljujejo z jemanjem 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 poglavje 4.2). Bolnikom je treba povedati, da neupoštevanje teh navodil lahko poveča tveganje za težave s požiralnikom.

V velikih kliničnih raziskavah niso opazili povečanega tveganja za razjede v želodcu in dvanajstniku. V obdobju trženja zdravila so redko poročali o razjedah v želodcu in dvanajstniku (nekateri so bile resne in s komplikacijami).

O osteonekrozi čeljusti, navadno povezani z ekstrakcijo zoba in/ali lokalno infekcijo (vključno z osteomielitisom) so poročali pri bolnikih z rakom, ki so kot del terapije prejemali prvenstveno

intravenozno aplicirane difosfonate. Veliko teh bolnikov je prejelo tudi kemoterapijo in kortikosteroide. O osteonekrozi čeljusti so poročali tudi pri bolnikih z osteoporozo, ki so prejeli peroralne difosfonate.

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

- jakost difosfonatov (največja pri zoledronski kislini), pot uporabe (glejte zgoraj) in celotni odmerek,
- rak, kemoterapijo, radioterapijo, kortikosteroide, 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.

Bolniki na terapiji naj se, če je mogoče, izogibajo invazivnim zobozdravstvenim posegom. Bolnikom, pri katerih med zdravljenjem z difosfonati pride do osteonekroze čeljusti, lahko zobozdravstveni kirurški poseg poslabša stanje. Bolnikom, pri katerih je dentalni poseg neobhodno potreben, ni na voljo podatkov, ki bi kazali, da prekinitev zdravljenja z difosfonati zmanjša nevarnost pojavnosti osteonekroze čeljusti. Lečeči zdravnik naj shema zdravljenja glede na individualno razmerje koristi/tveganja prilagodi vsakemu posameznemu bolniku.

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

O bolečinah v kosteh, sklepih in/ali mišicah so poročali pri bolnikih, ki so jemali difosfonate. Po izkušnjah iz obdobja trženja zdravila so bili ti simptomi redko hudi in/ali onesposobljujoči (glejte poglavje 4.8). Simptomi so se pojavili v času enega dne do več mesecev po začetku zdravljenja. Mnogim bolnikom je po prekinitvi zdravljenja odleglo. Podskupini bolnikov so se simptomi ob ponovni uvedbi zdravljenja z istim zdravilom ali z drugim difosfonatom ponovili.

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

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

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

Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru, da pozabijo vzeti odmerek zdravila Fosamax *enkrat tedensko*, vzamejo eno tableto zjutraj potem, ko se spomnijo. Ne smejo vzeti dveh tablet na isti dan. Nadaljevati morajo z jemanjem zdravila enkrat tedensko na izbrani dan, tako kot so prvotno načrtovali.

Bolnikom, pri katerih je hitrost glomerulne filtracije manj kot 0,58 ml/s (< 35 ml/min), alendronata ne priporočamo (glejte poglavje 4.2).

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). Učinkovito je treba zdraviti tudi ostale bolezni, ki vplivajo na presnovo mineralov (kot npr. pomanjkanje vitamina D in hipoparatiroidizem). Pri bolnikih s temi boleznimi je treba med zdravljenjem z zdravilom Fosamax spremljati serumski kalcij in simptome hipokalcemije.

Ker ima alendronat pozitiven vpliv na povečanje kostne mase, se lahko pojavijo znižanja serumskega kalcija in fosfata, predvsem pri bolnikih, ki jemljejo glukokortikoide in imajo lahko zmanjšano absorpcijo kalcija. Običajno so majhna in asimptomatska. Obstajajo pa redka poročila o simptomatski hipokalcemiji, ki je bila občasno huda in do katere je pogosto prišlo pri bolnikih s predisponirajočimi motnjami (npr. hipoparatiroidizem, pomanjkanje vitamina D in malabsorpcija kalcija).

Posebno pomembno je zagotoviti zadosten vnos kalcija in vitamina D pri bolnikih, ki prejemajo glukokortikoide.

Pomožne snovi

To 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 z alendronatom, lahko hrana in pijače (vključno z mineralno vodo), dodatki kalcija, antacidi in nekatera peroralna zdravila vplivajo na njegovo absorpcijo. Zato morajo bolniki po zaužitju alendronata vsaj 30 minut počakati, preden vzamejo katerokoli drugo peroralno zdravilo (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

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 so NSAR-i povezani z draženjem prebavil, moramo biti pri sočasni uporabi z alendronatom previdni.

Čeprav specifičnih raziskav medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli, so v kliničnih raziskavah alendronat uporabljali sočasno z velikim številom pogosto predpisovanih zdravil, pri tem pa niso ugotovili nobenih kliničnih neželenih interakcij.

4.6 Nosečnost in dojenje

Uporaba med nosečnostjo

Alendronat se med nosečnostjo ne sme uporabljati. Ustreznih podatkov o uporabi alendronata pri nosečnicah ni. Študije na živalih niso pokazale neposrednih škodljivih učinkov na nosečnost, embrionalni/fetalni ali postnatalni razvoj. Pri brejih podganah, ki so prejemale alendronat, je ta povzročil distocijo, povezano s hipokalcemijo (glejte poglavje 5.3).

Uporaba med dojenjem

Ni znano, ali se pri ljudeh alendronat izloča v materino mleko. Alendronata se pri ženskah, ki dojijo, ne sme uporabljati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar pa so pri zdravlilu Fosamax poročali o določenih neželenih učinkih, ki lahko vplivajo na bolnikovo sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji. Odzivi posameznikov na zdravilo Fosamax se lahko razlikujejo (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

V enoletni študiji pri ženskah po menopavzi z osteoporozo je bil celoten varnostni profil zdravila Fosamax *enkrat tedensko* 70 mg (n = 519) podoben kot pri alendronatu 10 mg/dan (n = 370).

V dveh triletnih, praktično 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 terapevtski skupini enoletne študije ali pri $\geq 1\%$ bolnikov, zdravljenih z alendronatom 10 mg/dan, in hkrati pogosteje kot pri bolnikih na placebo v triletnih študijah.

	Enoletna študija		Triletni študiji	
	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	0,0	1,1	0,0	0,0
razjeda 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>				
glavobol	0,4	0,3	2,6	1,5

Iz kliničnih raziskav in/ali iz obdobja trženja zdravila so poročali tudi o naslednjih neželenih učinkih:

[Zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$, zelo redki ($< 1/10.000$ vključno s posameznimi primeri)]

Bolezni imunskega sistema:	Redki: preobčutljivostne reakcije, vključno s koprivnico in angioedemom
Presnovne in prehranske	Redki: simptomatska hipokalcemija, pogosto v povezavi s

motnje:	predisponirajočimi motnjami [§]
Bolezni živčevja:	<i>Pogosti:</i> glavobol, omotica [†] <i>Občasni:</i> disgevizija [†]
Očesne bolezni:	<i>Občasni:</i> vnetje oči (uveitis, skleritis, episkleritis)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:	<i>Pogosti:</i> vrtoglavica [†]
Bolezni prebavil:	<i>Pogosti:</i> bolečine v trebuhu, dispepsija, zaprtje, diareja, flatulenca, razjeda požiralnika*, disfagija*, napet trebuh, gastroezofagealni refluks <i>Občasni:</i> navzea, bruhanje, gastritis, ezofagitis*, erozije požiralnika*, melena [†] <i>Redki:</i> striktura požiralnika*, razjede ust in žrela*, PUK (perforacije, ulkus, krvavitev) v zgornjem delu prebavil [§]
Bolezni kože in podkožja:	<i>Pogosti:</i> alopecija [†] , pruritus [†] <i>Občasni:</i> izpuščaj, eritem <i>Redki:</i> fotosenzitiven izpuščaj, hude kožne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo [†]
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:	<i>Zelo pogosti:</i> mišično-skeletne bolečine (v kosteh, mišicah ali sklepih), ki so včasih hude ^{†§} <i>Pogosti:</i> otekanje sklepov [†] <i>Redki:</i> osteonekroza čeljusti ^{†§} , atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice (za difosfonate značilen neželeni učinek) [‡]
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:	<i>Pogosti:</i> astenija [†] , periferni edemi [†] <i>Občasni:</i> prehodni simptomi kot pri odzivu akutne faze (bolečine v mišicah, oslabelost in redko zvišana telesna temperatura), navadno povezani z začetkom zdravljenja [†]
[§] Glejte poglavje 4.4 [†] 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 so opažali v obdobju trženja. Pogostnost redko je bila ocenjena na podlagi ustreznih kliničnih preskušanj. [‡] O teh neželenih učinkih so poročali med izkušnjami v obdobju trženja.	

4.9 Preveliko odmerjanje

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.

Posebni napotki o ukrepih pri prekomernem 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 zdravljenje bolezni kosti – difosfonati*.

Oznaka ATC: M05B A04

Zdravilna učinkovina zdravila Fosamax, natrijev alendronat trihidrat, je bisfosfonat, ki zavira osteoklastno kostno resorpcijo brez neposrednega učinka na tvorbo kosti. Predklinične študije so pokazale, da se alendronat lokalizira predvsem na predele, kjer poteka aktivna resorpcija. Zavrto je

* difosfonati = bisfosfonati

delovanje osteoklastov, ne pa tudi njihovo pridobivanje oziroma privabljanje. Kost, ki se tvori med zdravljenjem z alendronatom, je normalne kakovosti.

Zdravljenje postmenopavzalne osteoporoze

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

Terapevtsko ekvivalenco zdravila Fosamax *enkrat tedensko* 70 mg (n = 519) in alendronata 10 mg enkrat dnevno (n = 370) so dokazali v enoletni multicentrični študiji 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-odstotni IZ: 4,8 %, 5,4 %), pri skupini, ki je jemala 10 mg odmerek enkrat dnevno pa povprečno za 5,4 % (95-odstotni IZ: 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 študijah učinkovitosti (n=994), kot tudi v raziskavi FIT (Fracture Intervention Trial, n=6.459).

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 zvišala za 8,8 %, 5,9 % oz. 7,8 %. Pomembno se je zvišala 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, znižal za 48 % (alendronat 3,2 % v primerjavi s placebom 6,2 %). V dvoletnem podaljšku teh študij se je MKG hrbtenice in trohantra še naprej zviševala, MKG vratu stegenice in celotnega telesa pa sta se vzdrževali.

Raziskava FIT sestoji iz dveh s placebom nadzorovanih študij, 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 študija pri 2.027 bolnicah, ki so imele ob začetku študije vsaj en (kompresijski) zlom vretenca. V tej študiji je dnevno zdravljenje z alendronatom zmanjšalo pojavnost enega ali več 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 študija pri 4.432 bolnicah z nizko kostno maso, vendar na začetku brez zloma vretenca. V tej študiji 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 pojavnosti ≥ 1 zlomov vretenc (2,9 % v primerjavi s 5,8 %, 50 % zmanjšanje).

Izvidi laboratorijskih preiskav

V kliničnih raziskavah so opazili asimptomatska, blaga in prehodna zmanjšanja serumskega kalcija in fosfata: pri bolnikih, ki so jemali alendronat 10 mg dnevno, 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 $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) pa je bila v obeh skupinah podobna.

Pediatrična populacija:

Natrijev alendronat so proučevali pri majhnem številu bolnikov z *osteogenesis imperfecta*, mlajših od 18 let. Rezultatov ni dovolj, da bi podprli uporabo natrijevega alendronata pri pediatričnih bolnikih z *osteogenesis imperfecta*.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi (zjutraj na tešče in dve uri pred enotnim 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 enotnim zajtrkom podobno zmanjšala na ocenjenih 0,46 % in 0,39 %. V študijah osteoporoze je bil alendronat učinkovit pri jemanju vsaj 30 minut pred prvim dnevnim obrokom hrane ali pijače.

Pri jemanju alendronata skupaj z enotnim 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 preiskovancih peroralni prednizon (20 mg trikrat dnevno, pet dni) ni povzročil klinično pomembne spremembe v peroralni biološki uporabnosti alendronata (povprečni porast 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 ravnotežnem stanju (brez kosti), je pri ljudeh vsaj 28 litrov. Plazemske koncentracije učinkovine po peroralnih terapevtskih odmerkih so za analitsko določitev prenizke (< 5 ng/ml). Vezava na plazemske proteine je pri ljudeh približno 78 %.

Presnova

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

Izločanje

Po enkratnem intravenskem odmerku [¹⁴C]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 1,18 ml/s (71 ml/min), sistemski očistek pa ni presegel 3,33 ml/s (200 ml/min). 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.

Značilnosti pri bolnikih

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 okvaro ledvične funkcije zmanjša. Zato pri bolnikih z okvaro ledvične funkcije 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 se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije na podganah so pokazale, da je bila distocija med porodom zaradi hipokalciemije, povezana z zdravljenjem z alendronatom. V študijah se je pri podganah, ki so prejemale visoke odmerke, pokazala povišana pojavnost nepopolne fetalne osifikacije. Pomen le-tega za ljudi ni poznan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza (E460)
brezvodna laktoza
premreženi natrijev karmelozat (E468)
magnezijev stearat (E572)

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

Pretisni omot (aluminij/aluminij) v škatli s 4 tabletami (1 x 4 tablete).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Šmartinska cesta 140
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-624/11

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 09.04.2001
Datum podaljšanje dovoljenja za promet: 22.03.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.12.2012