

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: laktoza monohidrat.

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 postmenopavzne osteoporoze.

Alendronat zmanjša tveganje za zlome hrbtenice in kolka.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočeni odmerek je ena 70 mg tableta enkrat na teden.

Za zagotovitev primerne absorpcije alendronata:

Zdravilo Alenax moramo vzeti na tešče, samo z navadno vodo, najmanj 30 minut pred prvim obrokom hrane ali pijače ali zaužitjem drugih zdravil. Druge pijače (tudi mineralna voda), hrana ali druga zdravila lahko zmanjšajo absorpcijo alendronata (glejte poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij).

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

- naj bolniki pogoltnejo tableto zdravila ALENAX zjutraj, takoj, ko vstanejo, s polnim kozarcem vode (ne manj kot 200 ml ali 7 tekočih unč).
- 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 nadomestni kalcij in vitamin D (glejte poglavje 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. Zato pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno.

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

Uporaba pri otrocih (mlajših od 18 let): Uporabo alendronata so preučili pri majhnem številu bolnikov z imperfektno osteogenezo, mlajših od 18 let. Rezultati so nezadostni, da bi podprli uporabo pri otrocih.

Uporaba zdravila ALENAX 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 za alendronat ali katerokoli pomožno snov.
- Hipokalcemija.

Glejte tudi poglavje 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 poglavje 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 striktura 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, kot so disfagija, bolečine pri požiranju ali retrosternalna bolečina, pojav zgage ali njeno poslabšanje, prekinejo zdravljenje z alendronatom in poiščejo zdravniško pomoč.

Tveganje pojava resnih neželenih učinkov v požiralniku 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 jemlje alendronat, in da bolniki navodila tudi razumejo (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje in način uporabe). Bolnikom je treba povedati, da neupoštevanje teh navodil lahko poveča možnost pojava težav s požiralnikom.

Čeprav v velikih 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.

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.

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.

Klinična ocena lečečega zdravnika je vodilo pri obravnavi vsakega bolnika, ki temelji na individualni oceni razmerja med koristjo in tveganjem.

Atipični zlomi zaradi preobremenjenosti

Pri bolnikih, ki so se dalj časa zdravili z alendronsko kislino, so poročali o zlomih zgornjega dela stegenice zaradi preobremenjenosti kosti (stresne frakture) (čas do pojava zloma je bil v večini primerov od 18 mesecev do 10 let). Zlomi so se pojavljali po minimalni poškodbi ali celo brez poškodbe in nekateri bolniki so občutili bolečino v stegnu tedne ali mesece, preden je prišlo do popolnega preloma stegenice. Zlomi so bili pogosto obojestranski, zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z difosfonati in so utrpeli zlom stegenice, pregledati tudi nasprotno stegenico. Poročali so o počasnem celjenju teh zlomov. Pri bolnikih, ki utrpijo zlom zaradi preobremenjenosti kosti, je priporočljivo prekiniti zdravljenje z difosfonati, dokler se ne opravi ocena koristi in tveganja za vsakega posameznega bolnika.

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 poglavje 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 ALENAX, morajo biti poučeni, naj eno tableto vzamejo jutraj, takoj, ko se spomnijo. Ne smejo vzeti dveh tablet v istem dnevu, ampak morajo tablete jemati enkrat na teden, tako kot prvotno načrtovano.

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

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 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 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 serumske ravni 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 (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

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 katerokoli drugo peroralno zdravilo (glejte poglavji 4.2 Odmerjanje in način uporabe in 5.2 Farmakokinetične lastnosti).

Drugih klinično pomembnih interakcij 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 NSAID 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 Nosečnost in dojenje

Uporaba med nosečnostjo

Alendronata se med nosečnostjo ne sme uporabljati. Ni zadostnih podatkov o uporabi alendronata pri nosečnicah. Pri brejih podganah je uporaba alendronata povzročila distocijo v povezavi s hipokalcemijo. Študije na živalih so pokazale vpliv na razvoj kosti pri zarodku (nepopolna osifikacija) pri visokih odmerkih (glejte poglavje 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, o katerih so poročali pri uporabi zdravila ALENAX, pri določenih bolnikih vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Individualni odzivi na uporabo zdravila ALENAX se lahko razlikujejo. (glejte poglavje 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 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 ≥ 1 % bolnikov v obeh terapevtskih skupinah enoletne študije ter pri ≥ 1 % bolnikov zdravljenih z alendronatom 10 mg/dan in hkrati pogosteje kot pri bolnikih na placebo v triletni študiji.

	enoletna raziskava		triletna raziskave	
	'Fosamax' enkrat tedensko 70 mg (n=519) %	alendronat 10 mg/dan (n=370) %	alendronat 10 mg/dan (n=196) %	Placebo (n=397) %
<i>Bolezni prebavil</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
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
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</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>Bolezni živčevja</i>				
glavobol	0,4	0,3	2,6	1,5

Iz kliničnih preskušanj in/ali s trga so poročali tudi 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 poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

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

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

Bolezni živčevja: omotica, disgezija

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta: vrtoglavica

Bolezni kože in podkožja: alopecija

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva: otekanje sklepov. Zlomi zgornjega dela stegenice zaradi preobremenjenosti kosti (glejte poglavje 4.4)

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/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

Prekomerni peroralni odmerki lahko vodijo do hipokalcemije, hipofosfatemije in neželenih učinkov v zgornjem delu prebavil, kot so razdraženost želodca, zgaga, ezofagitis, gastritis ali želodčna razjeda. Posebnih napotkov 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**

Oznaka ATC: M05BA 04

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z učinkom na strukturomineralizacijo kosti - difosfonati

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.

Zdravljenje postmenopavzalne 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 tablet z alendronatom 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 odmerka 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 odmerka 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 odmerka enkrat tedensko 2,3 %, pri skupini, ki je jemala 10 mg odmerka 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 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 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 pojavnosti ≥ 1 zlomov vretenc (2,9 % v primerjavi s 5,8 %, 50 % zmanjšanje).

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 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 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.

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, dobljeni s konvencionalnimi študijami farmakološke varnosti, toksičnosti pri večkratnih odmerkih, genotoksičnosti in potencialne karcinogenosti niso pokazali posebne nevarnosti za ljudi. Študije pri podganah so pokazale, da je bila distocija med porodom zaradi hipokalcemije, povezana z zdravljenjem z alendronatom. V študijah so pri podganah, ki so prejemale visoke odmerke, dokazali zvečano pogostnost nepopolnega fetalne okostenevanja. Pomen tega za ljudi ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza (E460)
laktoza monohidrat
natrijev karmelozat, premreženi
magnezijev stearat (E572)
povidon

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini. Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zeleni, neprozorni aluminij/PVC pretisni omoti.
Polipropilenski vsebnik s polietilensko zaporko.

Velikosti pakiranj

Pretisni omoti: 4, 8 ali 12 tablet*.

Vsebniki: 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 in 250 tablet*.

*Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebna navodila za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Generics [UK] Ltd., Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL, Velika Britanija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-2279/10, pakiranje po 4 tablete

5363-I-2280/10, pakiranje po 8 tablet

5363-I-2281/10, pakiranje po 12 tablet

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

09.09.2008/21.07.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21.07.2010