

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Forosa™ 70 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 91,350 mg natrijevega alendronata, kar ustreza 70 mg alendronske kisline.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete so bele, okrogle, bikonveksne, z oznako »ALN 70« na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje postmenopavzalne osteoporoze. Alendronat zmanjšuje tveganje zlomov hrbtenice in kolka.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočeni odmerek je ena 70 mg tableta enkrat na teden.

Da bi zagotovili zadostno absorpcijo alendronata, je treba tableto vzeti najmanj 30 minut pred zaužitjem prvega dnevnega obroka hrane in pijače ali drugega zdravila. Zdravilo je treba zaužiti z navadno vodo. Druge pijače (vključno z mineralno vodo), hrana in nekatera zdravila lahko zmanjšajo absorpcijo alendronata (glejte poglavje 4.5).

Da bi zdravilo čim prej prišlo v želodec, s čimer bi se zmanjšalo tveganje za pojav lokalnega draženja in draženja požiralnika oziroma drugih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4):

- morajo bolnice zdravilo Forosa vzeti zjutraj, ko vstanejo; pogoltniti ga morajo s polnim kozarcem vode (ne manj kot 2 dl),
- bolnice tablet ne smejo žvečiti niti dopustiti, da bi se jim raztopile v ustih, ker obstaja nevarnost, da se pojavijo razjede v ustih in žrelu,
- se bolnice pred prvim dnevnim obrokom, ki ga morajo zaužiti najmanj 30 minut po tem, ko so vzele tableto, ne smejo ponovno uleči,
- se bolnice še vsaj prvih 30 minut po tem, ko so vzele zdravilo Forosa, ne smejo uleči,
- bolnice zdravilo Forosa ne smejo vzeti zvečer pred spanjem ali zjutraj preden vstanejo.

Bolnice morajo dobivati nadomesten kalcij in vitamin D, če ju s hrano ne dobijo dovolj (glejte poglavje 4.4).

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

Uporaba zdravila pri starejših bolnicah:

V kliničnih raziskavah niso ugotovili nobenih s starostjo povezanih razlik, kar zadeva učinkovitost ali varnost uporabe alendronata. Pri starejših bolnicah odmerka ni potrebno prilagajati.

Uporaba zdravila pri bolnicah z zmanjšanim delovanjem ledvic

Pri bolnicah, pri katerih očistek kreatinina znaša > 35 ml/min ($> 0,58$ ml/s), odmerka ni potrebno prilagajati. Zaradi pomanjkanja izkušenj uporaba alendronata pri bolnicah, pri katerih očistek kreatinina znaša < 35 ml/min ($< 0,58$ ml/s), ni priporočljiva.

Uporaba zdravila pri otrocih

Delovanja alendronata pri otrocih niso preučevali, zato se ga pri otrocih ne sme uporabljati.

Uporabe 70 mg tablet alendronata niso preučevali pri zdravljenju osteoporoze, ki jo povzročajo glukokortikoidi.

4.3 Kontraindikacije

- Bolezenske spremembe oziroma nenormalnosti v požiralniku, ki upočasnijo praznjenje požiralnika, kot sta zožitev in ahalazija.
- Nezmožnost, da bi bolnice stale ali sedele v vzravnanem položaju najmanj 30 minut.
- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino alendronat ali katerokoli pomožno snov.
- Hipokalcemija.

Glejte tudi poglavje 4.4.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Alendronat lahko povzroči lokalno draženje sluznice v zgornjem delu prebavnega trakta. Ker obstaja nevarnost, da se izhodna bolezen še poslabša, je potrebna previdnost, kadar se alendronat daje bolnicam, ki imajo trenutno težave s prebavili - te težave vključujejo disfagijo, obolenja požiralnika, vnetje želodca, vnetje dvanajstnika - ali so v zadnjem letu imele hudo obolenje prebavil - na primer peptično razjedo, aktivno krvavitev iz prebavil - ali pa kirurški poseg (z izjemo piloroplastike) v zgornjem delu prebavnega trakta (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnicah, ki so prejemale alendronat, so poročali o neželenih učinkih povezanih s požiralnikom (včasih so bili ti hudi in so zahtevali zdravljenje v bolnišnici), kot so na primer vnetje požiralnika (ezofagitis), erozije in razjede požiralnika, ki so v redkih primerih povzročile zožitev požiralnika. Zato mora biti zdravnik pozoren na kakršnekoli znake in simptome, ki nakazujejo možne neželene učinke v požiralniku; bolnicam je treba naročiti, da zdravljenje z alendronatom prenehajo in poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki draženja požiralnika, kot so disfagija, bolečine pri požiranju, bolečine za prsnico, pojav zgage ali njeno poslabšanje.

Zdi se, da je tveganje za pojav resnih neželenih učinkov v požiralniku večje pri bolnicah, ki alendronata ne jemljejo, kot je bilo predpisano, in/ali pri tistih, ki z jemanjem alendronata nadaljujejo še po pojavu znakov, ki nakazujejo draženje požiralnika. Zelo pomembno je, da bolnice dobijo vse podatke in da razumejo vse, kar je povezano z odmerjanjem zdravila (glejte poglavje 4.2). Bolnice je treba seznaniti, da neupoštevanje teh navodil lahko poveča tveganje za nastanek težav s požiralnikom.

Medtem ko v obsežnih kliničnih raziskavah niso ugotovili nobenega povečanega tveganja, pa so se pojavila redka poročila (ko je bilo zdravilo že na tržišču) o razjedah na želodcu in dvanajstniku - nekatere so bile resne in z zapleti. Vzročne povezave ni mogoče izključiti.

Bolnice je treba seznaniti, da pozabljen odmerek zdravila lahko vzamejo naslednje jutro, takoj ko se spomnijo. Bolnice ne smejo vzeti dveh tablet v enem dnevu, ampak morajo zdravljenje nadaljevati in vzeti eno tableto enkrat tedensko, na prvotno izbrani dan.

Uporaba alendronata ni priporočljiva pri bolnicah z okvarami ledvic z očistkom kreatinina < 35 ml/min (< 0,58 ml/s) (glejte poglavje 4.2).

Preveriti je treba, ali morebiti do osteoporoze ni prišlo zaradi drugih vzrokov, ne zaradi pomanjkanja estrogenov ali starosti.

Pred začetkom zdravljenja z alendronatom je treba odpraviti hipokalciemijo (glejte poglavje 4.3). Učinkovito je treba zdraviti tudi druge motnje presnove mineralov (npr. pomanjkanje vitamina D). Zaradi ugodnih vplivov alendronata na povečanje kostne mase lahko pride do manjšega nesimptomatičnega zmanjšanja koncentracije kalcija in fosfatov v serumu, še posebno pri bolnicah, ki prejemajo glukokortikoide; pri teh bolnicah je lahko absorpcija kalcija zmanjšana. Zato je pri bolnicah, ki se zdravijo z glukokortikoidi, še posebej pomembno zagotoviti zadosten vnos kalcija in vitamina D.

Atipičen zlom 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 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 z znanim Barret-ovim požiralnikom je treba oceniti razmerjem med koristjo in možnim tveganjem za vsakega bolnika posebej.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Hrana in pijače (vključno z mineralno vodo), kalcijevi dodatki, antacidi in nekatera peroralna zdravila lahko ob sočasnem jemanju alendronata vplivajo na resorpcijo alendronata. Bolnice morajo po zaužitju alendronata počakati najmanj 30 minut in šele nato lahko vzamejo katerokoli drugo peroralno zdravilo (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Ni pričakovati drugih klinično pomembnih medsebojnih delovanj. V kliničnih raziskavah je več bolnic prejemale estrogen (intravaginalno, transdermalno ali peroralno) obenem z alendronatom. Niso opazili neželenih učinkov, ki bi jih lahko pripisali sočasni uporabi.

Čeprav posebne raziskave o medsebojnem delovanju niso bile opravljene, pa so v kliničnih raziskavah bolnice alendronat prejemale skupaj s številnimi zdravili, ki se pogosto uporabljajo, pri tem pa niso ugotovili klinično pomembnih medsebojnih delovanj.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi alendronata pri nosečnicah. Študije na živalih ne kažejo na neposredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu ali postnatalni razvoj. Alendronat,

ki so ga dajali brejim podganam, je povzročil s hipokalcemijo povezano distocijo (glejte poglavje 5.3). Glede na indikacijo se alendronata med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Ni znano, ali se alendronat izloča v materino mleko. Glede na indikacijo, alendronata doječe matere ne smejo uporabljati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Niso ugotovili nobenih vplivov na sposobnost za vožnjo in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V enoletni raziskavi pri ženskah po menopavzi, ki so imele osteoporozo, so splošne varnostne značilnosti 70 mg alendronata, ki so ga bolnice prejemale enkrat tedensko (n = 519), ustrezale varnostnim značilnostim 10 mg alendronata dnevno (n = 370).

V dveh enako zasnovanih triletnih raziskavah pri ženskah po menopavzi (10 mg alendronata: n = 196, placebo: n = 397) so bile splošne varnostne značilnosti 10 mg alendronata in placebo enake.

Neželeni učinki, o katerih so raziskovalci poročali, da so možno, verjetno oziroma nedvomno povezani z jemanjem zdravila, so predstavljeni spodaj; pri tem je bila pogostnost pojavljanja pri eni od zdravljenih skupin v enoletni raziskavi $\geq 1\%$, oziroma pogostnost pojavljanja $\geq 1\%$ v eni od triletnih raziskav pri bolnicah, ki so prejemale 10 mg alendronata dnevno, pogostnost pojavljanja pa je bila večja kot pri bolnicah, ki so prejemale placebo:

	Enoletna raziskava		Triletni raziskavi	
	Alendronat 70 mg, enkrat na teden (n=519) %	Alendronat 10 mg na dan (n=370) %	Alendronat 10 mg na dan (n=196) %	Placebo (n=397) %
Bolezni prebavil				
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
Slabost	1.9	2.4	3.6	4.0
Napet trebuh	1.0	1.4	1.0	0.8
Zaprteje	0.8	1.6	3.1	1.8
Driska	0.6	0.5	3.1	1.8
Disfagija	0.4	0.5	1.0	0.0
Napenjanje	0.4	1.6	2.6	0.5
Gastritis	0.2	1.1	0.5	1.3
Želodčna razjeda	0.0	1.1	0.0	0.0
Razjeda na požiralniku	0.0	0.0	1.5	0.0
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva				
Mišično-skeletne bolečine (v kosteh, mišicah, sklepah)	2.9	3.2	4.1	2.5
Mišični krči	0.2	1.1	0.0	1.0
Bolezni živčevja				

Glavobol	0.4	0.3	2.6	1.5
----------	-----	-----	-----	-----

Med kliničnimi raziskavami in raziskavami v obdobju trženja so poročali o drugih neželenih učinkih, ki so navedeni spodaj.

Pri klasifikaciji neželenih učinkov so bile upoštevane naslednje pogostnosti:

- 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 $< 1/1000$)
- zelo redki ($< 1/10.000$)
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

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: slabost, bruhanje, gastritis, vnetje požiralnika, erozije požiralnika, melena.

Redki: zožitev požiralnika*, razjede v požiralniku in v ustih*, perforacije, razjede in krvavitve v zgornjem delu prebavnega trakta (PUK); vzročne povezave ni mogoče izključiti.

Bolezni kože in podkožja

Poročali so o posameznih primerih hudih kožnih reakcij, vključno s Stevens–Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo.

* Glejte poglavji 4.4 in 4.2.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: bolečine v kosteh, mišicah in sklepih.

Redki: atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice (za difosfonate značilen neželeni učinek).

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni: izpuščaji, srbenje, rdečica.

Redki: preobčutljivostne reakcije, vključno s koprivnico in angioedemom. Izpuščaji s preobčutljivostjo za svetlobo, prehodni simptomi kot pri akutnem odzivu (bolečine v mišicah, splošna oslabeledost in redki primeri povišane telesne temperature), navadno povezani z začetkom zdravljenja, fotosenzitiven izpuščaj, simptomatska hipokalcemija, pogosto v povezavi s predisponirajočimi motnjami (glejte poglavje 4.4).

Preiskave

V kliničnih raziskavah so ugotovili nesimptomatično, blago in prehodno zmanjšanje koncentracije kalcija in fosfatov v serumu pri približno 18 oziroma 10 % bolnic, ki so prejemale 10 mg alendronata dnevno; v skupini, ki je prejemala placebo, so enake učinke opazili pri približno 12 oziroma 3 % bolnic. Vendarle pa je bila pogostnost pojavljanja zmanjšane koncentracije kalcija (do $< 8,0$ mg/dl / $2,0$ mmol/l) in koncentracije fosfatov (do $\leq 2,0$ mg/dl / $0,65$ mmol/l) v serumu podobna pri obeh skupinah.

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje lahko povzroči hipokalcemijo, hipofosfatemijo in neželene učinke v zgornjem delu prebavil, kot so želodčne težave, zgaga, vnetje požiralnika, gastritis ali razjeda.

Na voljo ni določenih podatkov o zdravljenju pri prevelikem odmerjanju alendronata. Bolnica mora zaužiti mleko ali antacide, da vežejo alendronat. Zaradi nevarnosti draženja požiralnika ni dovoljeno izzvati bruhanja, bolnica pa mora ostati v vzravnem položaju.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti; Difosfonati,

oznaka ATC: M05BA04

Zdravilna učinkovina natrijev alendronat je difosfonat, ki zavira osteoklastno resorpcijo kosti brez neposrednega učinka na tvorbo kosti. Predklinične raziskave so pokazale, da se alendronat lokalizira predvsem na mestih, kjer poteka aktivna resorpcija. Delovanje osteoklastov je zavrtlo, njihovo nastajanje oziroma pritrjevanje pa nista prizadeta. Kostna masa, ki se oblikuje med zdravljenjem z alendronatom, ima normalno kostno zgradbo.

Zdravljenje osteoporoze po menopavzi

O osteoporozi govorimo, kadar je mineralna kostna gostota (MKG) hrbtenice ali kolka za 2,5 standardni deviaciji manjša od povprečne vrednosti pri normalni mladi populaciji ali kadar je v preteklosti zaradi krhkosti prihajalo do zlomov kosti ne glede na MKG.

Terapevtsko ekvivalenco 70 mg alendronata enkrat tedensko (n=519) in 10 mg alendronata enkrat dnevno (n=370) so dokazali v enoletni multicentrični raziskavi pri ženskah po menopavzi, ki so imele osteoporozo. Po enem letu je povprečno povečanje glede na začetne vrednosti MKG hrbtenice v ledvenem delu znašalo 5,1 % (95% interval zaupanja: 4,8; 5,4) v 70 mg skupini in 5,4 % (95% interval zaupanja: 5,0; 5,8) v 10 mg skupini. Povprečni povečanja vrednosti MKG pri skupinah, ki sta prejemale 70 mg alendronata enkrat na teden ali 10 mg alendronata enkrat na dan, sta znašala 2,3 % in 2,9 % na vratu stegenice oziroma 2,9 % in 3,1 % na celotnem kolku. Obe skupini sta si bili podobni tudi pri povečanju MKG na drugih mestih.

Učinek alendronata na gostoto kosti in pogostnost pojavljanja zlomov so raziskovali v dveh enako zasnovanih začetnih raziskavah (n=994), kot tudi v raziskavi FIT ("Fracture Intervention Trial", n=6459).

V začetnih raziskavah učinkovitosti se je povprečna mineralna kostna gostota (MKG) ob dajanju 10 mg alendronata v primerjavi s placebom v treh letih povečala za 8,8 % na hrbtenici, za 5,9 % na vratu stegenice in za 7,8 % na trohantru. Pomembno se je povečala tudi skupna vrednost MKG. Delež bolnic, ki so se zdravile z alendronatom in so doživele enega ali več zlomov vretenc, se je v primerjavi z deležem bolnic, ki so dobivale placebo, znižal za 48 % (pri alendronatu 3,2 %, pri placebu pa 6,2 %). V dvoletnem podaljšanju teh raziskav se je vrednost MKG hrbtenice in trohantra še naprej povečevala. Vrednost MKG vratu stegenice in vrednost skupne MKG sta se ohranili na doseženi ravni.

Raziskavo FIT sestavljata dve s placebom nadzorovani raziskavi, v katerih so bolnice jemale alendronat (dve leti po 5 mg dnevno in 10 mg dnevno v času nadaljnjega enega leta ali dveh let):

FIT 1: Tri leta trajajoča raziskava pri 2027 bolnicah, ki so imele na začetku vsaj en (kompresijski) zlom vretenca. V tej raziskavi je alendronat, ki so ga bolnice prejemale enkrat dnevno, zmanjšal pogostnost enega ali več novih zlomov vretenc za 47 % (pri alendronatu 7,9 %, pri placebu 15 %). Poleg tega so ugotovili statistično pomembno zmanjšanje pogostnosti zlomov kolka (1,1 % proti 2,2 %, kar pomeni 51% zmanjšanje).

FIT 2: Štiri leta trajajoča raziskava pri 4432 bolnicah z nizko kostno maso, vendar na začetku brez zlomljenih vretenc. V tej raziskavi so ugotovili značilno razliko pri analiziranju podskupine žensk z osteoporozo (37 % celotne populacije, ki je imela osteoporozo v skladu z zgoraj navedeno definicijo) pri pogostnosti zlomov kolka (1,0 % pri alendronatu, 2,2 % pri placebu, kar pomeni 56% zmanjšanje) in pogostnosti enega ali več novih zlomov vretenc (2,9 % proti 5,8 %, kar pomeni 50% zmanjšanje).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

V primerjavi z intravenskim referenčnim odmerkom je biološka razpoložljivost po peroralni uporabi pri ženskah znašala 0,64 % za odmerke med 5 in 70 mg, če so jih dajali zjutraj na tešče in dve uri pred standardiziranim zajtrkom. Biološka razpoložljivost se je zmanjšala na približno 0,46 oziroma 0,39 %, kadar so alendronat dajali eno uro ali pol ure pred standardiziranim zajtrkom. V raziskavah osteoporoze je bil alendronat učinkovit, kadar so ga dajali najmanj 30 minut pred zaužitjem prve hrane ali pijače v dnevu.

Biološka razpoložljivost je bila zanemarljiva, kadar so bolnice alendronat jemale skupaj s standardiziranim zajtrkom ali do dve uri po njem. Sočasno dajanje alendronata skupaj s kavo ali pomarančnim sokom je biološko razpoložljivost zmanjšalo za približno 60 %.

Pri zdravih ljudeh po peroralnem dajanju prednizona (20 mg trikrat dnevno v obdobju petih dni) ni prišlo do klinično pomembne spremembe v peroralni biološki razpoložljivosti alendronata (povprečno povečanje se je gibalo v območju od 20 do 44 %).

Porazdelitev

Raziskave pri podganah kažejo, da se po intravenskem dajanju v odmerku 1 mg/kg alendronat prehodno porazdeli po mehkih tkivih, vendar se nato hitro prerazporedi v kosti ali pa se izloči s sečem. Povprečni ravnotežni porazdelitveni volumen, ob izključitvi kosti, znaša pri ljudeh najmanj 28 litrov. Plazemske koncentracije zdravila po peroralnem jemanju zdravilnih odmerkov so pod z analizo zaznavno mejo (< 5 ng/ml). Vezava na plazemske beljakovine pri ljudeh znaša približno 78 %.

Biotransformacija

Ni dokazov, da se alendronat pri živalih ali ljudeh presnavlja.

Izločanje

Po enkratnem intravenskem odmerku [¹⁴C]-alendronata se je približno 50 % radioaktivnosti v 72 urah izločilo s sečem, zelo malo ali nič radioaktivnosti so zaznali v blatu. Po enkratnem 10 mg intravenskem odmerku je ledvični očistek znašal 71 ml/min (1,18 ml/s), sistemski očistek pa ni presegel 200 ml/min (3,33 ml/s). Koncentracije v plazmi so se v šestih urah po intravenskem dajanju zmanjšale za več kot 95 %. Ocenjujejo, da razpolovni čas pri ljudeh presega 10 let, določen pa je bil na temelju počasnega sproščanja alendronata iz okostja. Alendronat se ne izloča preko kislinskega ali bazičnega transportnega sistema ledvic pri podganah, zato ni mogoče pričakovati, da bi vplival na izločanje drugih zdravil preko teh sistemov pri ljudeh.

Značilnosti pri bolnicah

Predklinične raziskave kažejo, da se zdravilo, ki se ne nakopiči v kosteh, hitro izloči s sečem. Po dolgotrajnem dajanju kumulativnih intravenskih odmerkov do 35 mg/kg pri živalih niso ugotovili nobenih znakov nasičenja pri privzemu v kosti. Čeprav ni na voljo kliničnih podatkov, pa je verjetno, da se, podobno kot pri živalih, izločanje alendronata preko ledvic pri bolnicah z zmanjšanim delovanjem ledvic zmanjša. Zato je pri bolnicah z zmanjšanim delovanjem ledvic mogoče pričakovati obsežnejše 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. Raziskave pri podganah so pokazale, da je dajanje alendronata podganjim samicam med brejestjo spremljala distocija, ki je povezana s hipokalciemijo. V raziskavah je bila pri podganah, ki so dobivale velike odmerke zdravila, pogostnost nepopolne zakostenitve pri zarodkih večja. Ni znano, ali ima to kakšen pomen za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro: mikrokristalna celuloza, brezvodni koloidni silicijev dioksid, premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat.

Obloga: mikrokristalna celuloza, karagenan in makrogol 8000.

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 omoti (aluminij/aluminij); škatla s 4 (1x4), 8 (2x4) ali 12 (3x4) filmsko obloženimi tabletami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Kemofarmacija d.d., Ljubljana, Cesta na Brdo 100, Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-460/07

5363-I-461/07

5363-I-462/07

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

12.7.2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23.9.2011