

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Alendronat Arrow 70 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožne snovi: ena tableta vsebuje 142,64 mg laktoze monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Bela do sivobela, ovalna tableta z vtisnjanim AN 70 na eni strani in logotipom Arrow na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje pomenopavzne osteoporoze.

Alendronat zmanjša tveganje za zlome hrbtenice in kolka.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Samo za peroralno uporabo.

Priporočen odmerek je ena 70 mg tableta enkrat na teden.

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

Za zagotovitev primerne absorpcije alendronata:

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

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

- naj bolniki pogoltnejo tableto zdravila Alendronat Arrow zjutraj, takoj, ko vstanejo, s polnim kozarcem vode (ne manj kot 200 ml ali 7 unč).

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

Če je vnos hrane nezadosten, morajo bolniki prejemati nadomestni kalcij in vitamin D (glejte poglavje 4.4).

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

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

Pediatrični bolniki: Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti pri stanjih, povezanih s pediatrično osteoporozo, uporaba narijevega alendronata ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 18 let (glejte tudi poglavje 5.1).

Zdravljenja osteoporoze, povzročene z glukokortikoidi, z zdravilom Alendronat Arrow niso preučili.

4.3 Kontraindikacije

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

Glejte tudi 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 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, ki so jemali alendronat, so poročali o neželenih pojavih v požiralniku (v nekaterih primerih so bili hudi in so zahtevali zdravljenje v bolnišnici): o ezofagitisu, razjedi in eroziji požiralnika, ki jim je redko sledila struktura požiralnika. Zdravnik mora biti zato

pozoren na kakršnekoli znake ali simptome, ki opozarjajo na možno reakcijo v požiralniku in bolnikom naročiti, naj v primeru simptomov draženja požiralnika (disfagija, bolečine pri požiranju ali retrosternalne bolečine, pojav zgage ali njeno poslabšanje) prekinejo zdravljenje z alendronatom in poiščejo zdravniško pomoč.

Nevarnost pojava resnih neželenih pojavov v požiralniku je večja pri bolnikih, ki alendronata ne jemljejo pravilno in/ali ga jemljejo tudi 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 se zaradi neupoštevanja teh navodil lahko poveča možnost pojava težav s požiralnikom.

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

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

Pri ocenjevanju tveganja za razvoj osteonekroze čeljustnice pri posameznem bolniku je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

- jakost difosfonata (največja za zolendronsko kislino), pot uporabe (glejte zgoraj) in kumulativni odmerek,
- rak, kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi, kajenje,
- zobna bolezen v anamnezi, slaba ustna higiena, periodontalna bolezen, invazivni zobozdravstveni postopki in slabo prilegajoča se zobna proteza.

Pri bolnikih s slabim stanjem zob in obzobnih tkiv je treba pred začetkom zdravljenja s peroralnimi difosfonati razmisliti o ustreznem zobozdravstvenem pregledu z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi.

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

Med zdravljenjem z difosfonati je treba vse bolnike spodbujati, da vzdržujejo dobro ustno higieno, redno hodijo na zobozdravstvene preglede in poročajo o kakršnih koli simptomih v ustih, kot so majanje zob, bolečina ali oteklina.

Pri bolnikih, ki so jemali difosfonate, so poročali o bolečini v kosteh, sklepih in/ali mišicah. V obdobju trženja zdravila so bili ti simptomi redko resni in/ali ovirajoči (glejte poglavje 4.8). Čas za pojav teh simptomov variira od enega dne do več mesecev po začetku zdravljenja. Pri

večini bolnikov so simptomi izzveneli po prenehanju zdravljenja. Pri podskupini so se simptomi znova pojavili pri jemanju istega zdravila ali drugega difosfonata.

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

Če bolniki pozabijo vzeti zdravilo Alendronat Arrow, morajo biti poučeni, naj eno tableto vzamejo zjutraj, takoj, ko se spomnijo. Ne smejo vzeti dveh tablet v istem dnevu, ampak morajo tablete jemati enkrat na 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, se alendronata ne priporoča (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 druge motnje presnove mineralov (na primer pomanjkanje vitamina D in hipoparatiroidizem). Pri teh bolnikih je treba med zdravljenjem z zdravilom Alendronat Arrow nadzorovati plazemsko koncentracijo kalcija in znake 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

Če jih bolnik vzame sočasno z alendronatom, lahko hrana in pijača (tudi mineralna voda), dodatki kalcija, antacidi in nekatera druga peroralna zdravila, vplivajo na njegovo absorpcijo. Zaradi tega morajo bolniki po zaužitju alendronata počakati vsaj 30 minut, preden vzamejo katerokoli drugo peroralno zdravilo (glejte 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 je uporaba NSAID povezana z draženjem prebavil, je pri sočasni uporabi z alendronatom potrebna previdnost. Čeprav posebne študije medsebojnega delovanja niso bile izvedene, je bil alendronat v kliničnih študijah sočasno uporabljan s široko skupino pogosto predpisanih zdravil, pri čemer ni bilo očitnih neželenih kliničnih interakcij.

4.6 Nosečnost in dojenje

Uporaba med nosečnostjo

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

Uporaba med dojenjem

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

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

V dveh triletnih, popolnoma enako zasnovanih študijah pri ženskah po menopavzi (alendronat 10 mg: n = 196, placebo: n = 397) je bil varnostni profil alendronata 10 mg/dan podoben kot pri 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 študija	Triletna študija
------------------	------------------

	alendronat enkrat tedensko 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
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 s trga so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$), *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 §

Bolezni živčevja:

Pogosti: glavobol, omotica†

Občasni: disgevizija†

Očesne bolezni:

Občasni: vnetje oči (vnetje uvee, vnetje beločnice, vnetje episklere)

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Pogosti: vrtoglavica†

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§

Bolezni kože in podkožja:

Pogosti: alopecija†, srbenje†

Občasni: izpuščaj, eritem

Redki: fotosenzitiven izpuščaj, posamezni primeri hudih kožnih reakcij, vključno s Stevens – Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Zelo pogosti: mišično-skeletna bolečina (v kosteh, mišicah ali sklepih), ki je včasih huda†§

Pogosti: otekanje sklepov†

Redki: osteonekroza čeljustnice‡§, atipičnih subtrohanterni zlomi in zlomi diafize stegenice (neželeni učinek skupine difosfonatov)‡#

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosti: astenija†, periferni edem†

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

§Glejte poglavje 4.4

†Pogostnost je bila v kliničnih preskušanjih podobna pri skupini, ki je jemala zdravilo in tisti, ki je jemala placebo.

*Glejte poglavji 4.2 in 4.4

‡Ta neželeni učinek je bil ugotovljen pri spremljanju varnosti v obdobju trženja. Skupina pogostnosti – redki je bila ocenjena na podlagi primernih kliničnih preskušanj.

#Ugotovljen v obdobju trženja zdravila.

4.9 Preveliko odmerjanje

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

Posebnih napotkov o ukrepih po prevelikem odmerjanju alendronata ni na voljo. Bolnik naj pije mleko ali vzame antacid, ki vežeta alendronat. Zaradi nevarnosti draženja požiralnika se bruhanja ne sme izzvati. Bolnik mora ostati v popolnoma vzravnem položaju.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti – difosfonati

oznaka ATC: M05B A04

Zdravilna učinkovina v tabletah Alendronat Arrow 70 mg tablete, natrijev alendronat trihidrat, je difosfonat, ki zavira osteoklastno kostno resorpcijo brez neposrednega učinka na tvorbo kosti. V predkliničnih raziskavah so ugotovili, da se alendronat lokalizira predvsem v predelih, kjer poteka aktivna resorpcija. Zavrto je delovanje osteoklastov, ne pa tudi njihovo

formiranje in privabljanje. Kost, ki se tvori med zdravljenjem z alendronatom, je normalne kakovosti.

Zdravljenje pomenopavzne osteoporoze

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

Terapevtsko ekvivalenco tablet z alendronatom, ki se jih jemlje enkrat na teden (n = 519), in alendronata 10 mg, ki se ga jemlje enkrat na dan (n = 370), so dokazali v enoletni multicentrični raziskavi pri ženskah po menopavzi z osteoporozo. Po enem letu se je v skupini žensk, ki so jemale 70-miligramski odmerek enkrat na teden, MKG ledvenega dela hrbtenice glede na izhodiščno vrednost zvečala povprečno za 5,1 % (95-odstotni interval zaupanja: 4,8 %, 5,4 %), v skupini žensk, ki so jemale 10-miligramski odmerek enkrat na dan, pa povprečno za 5,4 % (95-odstotni interval zaupanja: 5,0 %, 5,8 %). Povprečno zvečanje MKG na vratu stegenice je bilo v skupini, v kateri so ženske jemale 70-miligramski odmerek enkrat na teden, 2,3 %, v skupini, v kateri so jemale 10-miligramski odmerek enkrat na dan, pa 2,9 %. MKG celotnega kolka se je v prvi skupini zvečala za povprečno 2,9 %, v drugi skupini pa za 3,1 %. Obe skupini sta si bili podobni tudi glede zvečanja kostne gostote na drugih mestih okostja.

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

V začetnih raziskavah o učinkovitosti se je MKG hrbtenice, vratu stegenice in trohantra pri zdravljenju z 10 mg alendronata na dan v primerjavi s placebom po treh letih zvečala za 8,8 %, 5,9 % oz. 7,8 %. Pomembno se je zvečala tudi MKG celotnega telesa. Delež bolnic, ki so se zdravile z alendronatom in so doživele enega ali več zlomov vretenc, se je v primerjavi s tistimi, ki so dobivale placebo, zmanjšal za 48 % (alendronat: 3,2 %, placebo: 6,2 %). V dvoletnem podaljšku teh raziskav se je MKG hrbtenice in trohantra še naprej zvečevala. MKG vratu stegenice in celotnega telesa se nista spremenili.

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

- FIT 1: triletna raziskava pri 2027 bolnicah, ki so imele na začetku raziskave vsaj en (kompresijski) zlom vretenca; v tej raziskavi se je po vsakodnevem jemanju alendronata zmanjšala pojavnost enega ali več novih zlomov vretenc za 47 % (alendronat: 7,9 %, placebo: 15,0 %). Statistično značilno se je zmanjšala tudi pogostost zlomov kolka (1,1 % v primerjavi z 2,2 %, 51-odstotno zmanjšanje).
- FIT 2: štiriletna raziskava pri 4432 bolnicah z majhno 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 pri pogostosti zlomov kolka (alendronat: 1,0 %, placebo: 2,2 %, 56-odstotno zmanjšanje) in pri pogostosti ≥ 1 zlomov vretenc (2,9 % v primerjavi s 5,8 %, 50-odstotno zmanjšanje).

Pediatrični bolniki: Uporabo natrijevega alendonata so preučevali pri majhnem številu bolnikov imperfektne osteogeneze, mlajših od 18 let. Rezultati so nezadostni, da bi podprli uporabo natrijevega alendronata pri pediatričnih bolnikih z imperfektno osteogenezo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi (zjutraj na tešče in dve uri pred standardiziranim zajtrkom) je bila pri ženskah povprečna biološka uporabnost za odmerke od 5 do 70 mg v primerjavi z intravenskim referenčnim odmerkom 0,64-odstotna. Biološka uporabnost se je po zaužitju alendronata eno uro ali pol ure pred standardiziranim zajtrkom podobno zmanjšala na ocenjenih 0,46 % in 0,39 %. V raziskavah o osteoporozi je bil alendronat učinkovit, če so ga bolniki jemali vsaj 30 minut pred prvim dnevnim obrokom hrane ali pijače. Pri jemanju alendronata skupaj s standardiziranim zajtrkom ali do dve uri po njem je bila biološka uporabnost zanemarljiva. Zaradi sočasnega zaužitja alendronata in kave ali pomarančnega soka se je biološka uporabnost zmanjšala za približno 60 %. Pri zdravih osebah zaradi peroralne uporabe prednizona (20 mg trikrat na dan, pet dni) ni bilo klinično pomembne spremembe peroralne biološke uporabnosti alendronata (povprečno zvečanje od 20 do 44 %).

Porazdelitev

Raziskave pri podganah kažejo, da se alendronat po intravenski uporabi 1 mg/kg najprej porazdeli po mehkih tkivih, nato pa se hitro prerazporedi v kosti ali izloči s sečem. Povprečni porazdelitveni volumen v ravnotežnem stanju (brez kosti) je pri ljudeh vsaj 28 litrov. Plazemske koncentracije učinkovine po peroralnih terapevtskih odmerkih so za analitsko določitev premajhne (<5 ng/ml). Na plazemske beljakovine se pri ljudeh veže približno 78 % alendronata.

Presnova

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

Izločanje

Po enkratnem intravenskem odmerku radioaktivno označenega alendronata ^{14}C se je približno 50 % radioaktivne snovi izločilo s sečem v 72 urah; v blatu so našli le malo ali nič radioaktivne snovi. Po enkratnem 10-miligramskem intravenskem odmerku je bil ledvični očistek alendronata 71 ml/min, sistemski očistek pa ni presegel 200 ml/min. Po intravenski uporabi so se plazemske koncentracije v šestih urah zmanjšale za več kot 95 %. Končna razpolovna doba pri ljudeh po oceni presega deset let, kar odraža sproščanje alendronata iz okostja. Alendronat se ne izloča prek kislinskih ali bazičnih transportnih sistemov v ledvicah podgan in zato ni pričakovati, da bi pri ljudeh vplival na izločanje drugih zdravil po tej poti.

Značilnosti pri bolnikih

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
natrijev karmelozat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Podatek smiselno ni potreben.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete so na voljo v trislojnih pretisnih omotih (PVC/PE/PVDC/Al), pakiranih po 2, 4, 8, 12 in 40 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom in odlaganje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

škatla s 4 tabletami: 5363-I-2231/12
škatla z 12 tabletami: 5363-I-2232/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

22. 08. 2006/12. 04. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 03. 2013