

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Alendor® 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 monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

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

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje postmenopavzalne osteoporoze.

Alendronat zmanjša tveganje za zlome hrbtениčnih vretenc in kolkov.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Samo za peroralno uporabo.

Priporočeni odmerek je 70 mg na teden.

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

*Da bi zagotovili primerno absorpcijo alendronata:*

Tableto zdravila Alendor 70 mg je treba vzeti najmanj pol ure pred prvim dnevnim obrokom hrane in pijače ali zaužitjem drugih zdravil, in sicer zgolj z navadno vodo. Druge pijače (tudi mineralna voda), hrana in nekatera zdravila lahko zmanjšajo absorpcijo alendronata (glejte poglavje 4.5).

*Da bi olajšali prihod v želodec in tako zmanjšali možnost draženja in draženja požiralnika oziroma neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4):*

- bolnica mora tableto zdravila Alendor pogoltniti zjutraj, ko vstane, s polnim kozarcem vode (ne manj kot 200 ml).
  - bolnica mora tableto zdravila Alendor pogoltniti celo. Bolnica tablete ne sme žvečiti ali drobiti ali pustiti, da bi se raztopila v ustih, ker obstaja nevarnost razjede v ustih in žrelu.
  - bolnica se ne sme uleči po prvem dnevnem obroku, kar pa ne sme biti prej kot 30 minut po zaužitju tablete.
  - bolnica se še vsaj 30 minut po zaužitju tablete zdravila Alendor ne sme uleči.
  - bolnica zdravila Alendor 70 mg tablete ne sme vzeti pred spanjem ali preden zjutraj vstane.
- Bolnica naj prejema dodatek kalcija in vitamina D, če je vnos s hrano nezadosten (glejte poglavje 4.4).

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

*Uporaba pri bolnicah z okvarjenim delovanjem ledvic:* Pri bolnicah, pri katerih je hitrost glomerulne filtracije večja od 35 ml/min, prilagajanje odmerkov ni potrebno. Bolnicam z okvarjenim delovanjem ledvic, katerih hitrost glomerulne filtracije je manjša od 35 ml/min, pa uporabo alendronata odsvetujemo zaradi pomanjkanja izkušenj.

*Uporaba pri bolnicah z okvarjenim delovanjem jeter:*  
Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

#### *Pediatrične populacije*

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

Zdravila Alendor 70 mg tablete niso preučevali pri zdravljenju osteoporoze, ki jo povzročajo glukokortikoidi.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Nenormalnosti požiralnika in drugi dejavniki, ki upočasnjujejo praznjenje požiralnika, kot sta striktura ali ahalazija;
- Nesposobnost stanja ali sedenja v vzravnem položaju vsaj 30 minut;
- Preobčutljivost za alendronat, druge difosfonate 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 moramo biti previdni pri dajanju alendronata bolnicam z aktivnimi težavami zgornjega dela prebavil, kot so disfagija, bolezen požiralnika, gastritis, duodenitis in razjede. Previdnost je potrebna tudi pri bolnicah, ki so imele v zadnjem obdobju (v preteklem letu) obsežno bolezen prebavil, na primer želodčno razjedo, aktivno krvavitev iz prebavil ali kirurški poseg, razen piloroplastike, v zgornjem delu prebavil (glejte poglavje 4.3). Pri bolnicah z ugotovljenim Barrett-ovim požiralnikom mora zdravnik pretehtati koristi in tveganja zdravljenja z alendronatom pri posamezni bolnici.

Pri bolnicah, ki so se zdravile z alendronatom, so poročali o neželenih učinkih v požiralniku, kot so ezofagitis, razjede in erozije požiralnika, ki jim je redko sledila striktura požiralnika. V nekaterih primerih so bili ti neželeni učinki zelo izraziti in potrebno je bilo zdravljenje v bolnišnici. Zdravnik mora biti zato pozoren na kakršnekoli znake ali simptome, ki opozarjajo na morebitno reakcijo v požiralniku. Bolnici mora naročiti, naj v primeru simptomov draženja požiralnika, kot so disfagija, bolečine pri požiranju, retrosternalna bolečina ter pojav ali poslabšanje zgage, prekine zdravljenje z alendronatom in poišče zdravniško pomoč.

Zdi se, da je tveganje za resne neželene učinke v požiralniku večje pri tistih, ki alendronata ne jemljejo pravilno in/ali nadaljujejo jemanje kljub pojavu simptomov, ki kažejo na razdraženost požiralnika. Zelo pomembno je, da se bolnico natančno pouči, kako naj jemlje alendronat, in se prepriča, da navodila tudi razume (glejte poglavje 4.2). Bolnicam je treba povedati, da se ob neupoštevanju navodil lahko poveča tveganje za težave s požiralnikom.

Medtem ko v obširnih kliničnih študijah niso opazili povečanega tveganja, so v redkih (postmarketinških) poročilih omenjali bolnike z razjedami na želodcu in dvanajstniku, med katerimi so bile posamezne hude in z zapleti.

Pri bolnicah z rakom, ki so se zdravili z režimi na podlagi intravensko apliciranih difosfonatov, so poročali o osteonekrozi čeljusti, ponavadi povezani z izdrtjem zob in/ali lokalno okužbo (vključno z osteomielitisom). Veliko teh bolnic je prejelo tudi kemoterapijo in kortikosteroide. O osteonekrozi čeljusti so poročali tudi pri bolnicah z osteoporozo, ki so se zdravili s peroralnimi difosfonati.

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 kumulativni odmerek,
- rak, kemoterapijo, radioterapijo, kortikosteroide, kajenje,
- anamnezo bolezni zob, slabo ustno higieno, bolezen dlesni, invazivni zobozdravniški poseg in slabo prilegajočo zobno protezo.

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

Med zdravljenjem naj se bolnice izogibajo invazivnim zobozdravstvenim posegom, če je to mogoče. Pri tistih, pri katerih se med zdravljenjem z difosfonati razvije osteonekroza čeljusti, lahko kirurški poseg na zobeh še poslabša stanje. Ni podatkov, ali prenehanje zdravljenja z difosfonati pri bolnicah, ki potrebujejo zobozdravstveni poseg, zmanjša tveganje za osteonekrozo čeljusti. Lečeči zdravnik naj na podlagi ocene pričakovanih koristi proti morebitnim tveganjem določi potek zdravljenja za vsako posamezno bolnico.

Med zdravljenjem z difosfonati je treba vse 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.

Bolnice, ki so jemale difosfonate so poročale o bolečinah v kosteh, sklepih in/ali bolečine v mišicah. Po izkušnjah v obdobju trženja zdravila so ti simptomi le redko hudi in/ali onesposablajoči (glejte poglavje 4.8). Čas do pojava simptomov je bil od enega dneva do več mesecev po začetku zdravljenja. Pri večini bolnic so se težave zmanjšale po prenehanju zdravljenja. Pri delu bolnic so se simptomi ponovili ob ponovni uvedbi istega zdravila ali drugega difosfonata.

#### *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.

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

Bolnicam je treba naročiti, naj v primeru, da pozabijo vzeti odmerek zdravila Alendor 70 mg tablete, vzamejo eno tableto zjutraj, takoj potem, ko se nanjo spomnijo. Ne smejo vzeti dveh tablet na isti dan. Nadaljevati morajo jemanje zdravila na izbrani dan v tednu, kot so prvotno načrtovale.

Bolnicam z okvarjenim delovanjem ledvic, pri katerih je hitrost glomerulne filtracije manjša od 35 ml/min, se odsvetuje uporabo alendronata (glejte poglavje 4.2).

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

Hipokalcemijo je treba korigirati pred začetkom zdravljenja z alendronatom (glejte poglavje 4.3). Preden se uvede zdravljenje z alendronatom, je treba ustrezno zdraviti tudi druge bolezni, ki vplivajo na presnovo mineralov (na primer pomanjkanje vitamina D in hipoparatiroidizem). Pri bolnicah s temi boleznimi je potrebno med zdravljenjem z alendronatom spremljati ravni kalcija v serumu in simptome hipokalcemije.

Ker alendronat ugodno deluje na mineralizacijo kosti, se lahko znižajo koncentracije kalcija in fosfata v serumu, še posebej pri bolnicah, ki jemljejo glukokortikoide, ki lahko znižajo absorpcijo kalcija. Spremembe so običajno majhne in asimptomatske. Vendar obstajajo redka poročila o simptomatski hipokalcemiji, ki je bila občasno huda in do katere je pogosto prišlo pri bolnicah s stanji, ki povečajo nagnjenost k hipokalcemiji (na primer hipoparatiroidizem, pomanjkanje vitamina D in malabsorpcija kalcija).

Posebno pomembno je zagotoviti zadosten vnos kalcija in vitamina D pri bolnicah, ki se zdravijo z glukokortikoidi.

#### *Pomožne snovi*

Zdravilo Alendor 70 mg tablete vsebujejo laktozo. Bolnice 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 bolnica vzame sočasno z alendronatom, lahko hrana in pijače (vključno z mineralno vodo), dodatki kalcija, antacidi in nekatera peroralna zdravila vplivajo na njegovo absorpcijo. Zato mora bolnik po zaužitju alendronata počakati vsaj 30 minut, preden vzame katerokoli drugo peroralno zdravilo (glejte poglavje 4.2).

Drugih klinično pomembnih interakcij med zdravili ne pričakujemo. Številne bolnice so v kliničnih preskušanjih med jemanjem alendronata dobivale tudi estrogen (intravaginalno, transdermalno ali peroralno). Ugotovili niso nobenih neželenih učinkov, ki bi bili posledica njune sočasne uporabe.

Ker so nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) povezana z draženjem prebavil, moramo biti pri sočasni uporabi alendronata previdni.

Čeprav specifičnih raziskav medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso opravili, so v kliničnih preskušanjih alendronat uporabljali sočasno s številnimi pogosto predpisanimi zdravili, pri tem pa niso ugotovili nobenih klinično neželenih interakcij.

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

##### *Uporaba med nosečnostjo*

Bolnice med nosečnostjo ne smejo jemati alendronata. O uporabi alendronata pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Raziskave alendronata na živalih ne kažejo na neposredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu ali postnatalni razvoj. Pri bregjih podganjih samicah, ki so dobivale alendronat, je ta povzročil distocijo, povezano s hipokalcemijo (glejte poglavje 5.3).

##### *Uporaba med dojenjem*

Ni znano, ali se alendronat pri človeku izloča v materino mleko. Doječe matere ne smejo jemati alendronata.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Nobena študija o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji ni bila izvedena.

Vendar pa so pri zdravlilu Alendor 70 mg poročali o določenih neželenih učinkih, ki lahko vplivajo na bolnikovo sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji. Odzivi posameznikov na zdravlilo Alendor 70 mg se lahko razlikujejo (glejte poglavje 4.8).

#### 4.8 Neželeni učinki

V enoletni raziskavi pri ženskah z osteoporozo po menopavzi je bil celotni varnostni profil ob jemanju tablet alendronata enkrat tedensko (n = 519) podoben kot pri dnevnem odmerku 10 mg (n = 370).

V dveh triletnih, skoraj popolnoma enako zasnovanih, raziskavah pri ženskah po menopavzi (alendronat v odmerku 10 mg: n = 196, placebo: n = 397) je bil varnostni profil alendronata v dnevnem odmerku 10 mg podoben kot pri placebo.

V spodnji tabeli so podani neželeni učinki, o katerih so raziskovalci poročali kot o morda, verjetno ali zanesljivo povezanih z zdravilom in ki so se pojavili pri  $\geq 1$  % bolnic v katerikoli terapevtski skupini enoletne raziskave ali pri  $\geq 1$  % bolnic, zdravljenih z alendronatom v dnevnem odmerku 10 mg ter če so se pojavili pogosteje kot pri tistih, ki so dobivale placebo v triletnih raziskavah.

	<i>enoletna raziskava</i>		<i>triletni raziskavi</i>	
	<i>alendronat</i>	<i>alendronat</i>	<i>alendronat</i>	<i>placebo</i>
	<i>ena tableta</i>	<i>10 mg dnevno</i>	<i>10 mg dnevno</i>	<i>(n = 397)</i>
	<i>tedensko</i>	<i>(n = 370)</i>	<i>(n = 196)</i>	<i>%</i>
	<i>(n = 519)</i>	<i>%</i>	<i>%</i>	
	<i>%</i>			
<i>Bolezni prebavil</i>				
bolečine v trebuhu	3,7	3,0	6,6	4,8
dispepsija	2,7	2,2	3,6	3,5
refluks želodčne kisline	1,9	2,4	2,0	4,3
slabost	1,9	2,4	3,6	4,0
napihjenost trebuha	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
razjeda na želodcu	0,0	1,1	0,0	0,0
razjeda na požiralniku	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema</i>				
mišično-skeletne bolečine (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

V kliničnih preskušanjih in/ali med trženjem zdravila so poročali tudi 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).

<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
Redki:	preobčutljivostne reakcije, vključno s koprivnico in agioedemom
<i>Bolezni živčevja</i>	
Pogosti:	glavobol, omotica <sup>†</sup>
Občasni:	disgevizija <sup>†</sup>
<i>Očesne bolezni</i>	
Občasni:	vnetje oči (uveitis, skleritis, episkleritis)
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	
Pogosti:	vrtočlavičica <sup>†</sup>
<i>Bolezni prebavil</i>	
Pogosti:	trebušne bolečine, dispepsija, zaprtje, diareja, flatulenca, razjeda na požiralniku*, disfagija*, napihnjenost trebuha, regurgitacija kisline
Občasni:	slabost, bruhanje, gastritis, ezofagitis*, erozije požiralnika*, melena <sup>†</sup>
Redki:	striktura požiralnika*, razjede v ustih in žrelu*, (PUK v zgornjem delu prebavil (perforacije, razjede in krvavitve) <sup>§</sup>
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
Pogosti:	alopecija <sup>†</sup> , srbenje <sup>†</sup>
Občasni:	izpuščaj, eritem
Redki:	izpuščaj s fotosenzitivnostjo, hudih kožnih reakcij, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo <sup>‡</sup>
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
Zelo pogosti:	mišično-skeletne bolečine (v kosteh, mišicah ali sklepih), ki so včasih hude <sup>†§</sup>
Pogosti:	otekanje sklepov
Redki:	osteonekroza čeljustnice <sup>†§</sup> , atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice (za difosfonate značilen neželeni učinek) <sup>‡</sup>
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
Redki:	simptomatska hipokalcemija, pogosto v povezavi s predisponirajočimi stanji <sup>§</sup>
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
Pogosti:	astenija <sup>†</sup> , periferni edem <sup>†</sup>
Redki:	prehodni simptomi kot pri odzivu akutne faze (mialgija, splošno slabo počutje in redko povečana telesna temperatura), značilno v povezavi z uvedbo zdravljenja <sup>†</sup>
<sup>§</sup> glejte poglavje 4.4 <sup>†</sup> pogostnost v kliničnih preskušanjih je bila podobna pri zdravlilu in skupini, ki je prejela placebo. <sup>*</sup> glejte poglavji 4.2 in 4.4 <sup>‡</sup> ta neželena reakcija je bila ugotovljena s pomočjo izkušenj po začetku trženja. Redka pogostnost je bila ocenjena na osnovi ustreznega kliničnega preskušanja. <sup>‡</sup> ugotovljeno v izkušnjah po začetku trženja.	

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Zaradi prevelikega peroralnega odmerka lahko pride do hipokalcemije, hipofosfatemije in neželenih učinkov v zgornjem delu prebavil, kot so razdraženost želodca, zgaga, ezofagitis, gastritis ali razjeda. Ni posebnih podatkov o zdravljenju zaradi prekomernega odmerjanja alendronata. Bolnica naj zaužije mleko ali antacid, ki vežeta alendronat. Zaradi nevarnosti draženja požiralnika se ne sme izzvati bruhanja, bolnica pa mora ostati v povsem vzravnem položaju.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti, difosfonati.  
Oznaka ATC: M05BA04.

Aktivna učinkovina tablet zdravila Alendor 70 mg, natrijev alendronat trihidrat, je difosfonat, ki zavira osteoklastno kostno resorpcijo brez neposrednega učinka na tvorbo kosti. Predklinične raziskave so pokazale, da se alendronat kopiči predvsem tam, kjer poteka aktivna resorpcija. Zavrto je delovanje osteoklastov, ne pa tudi njihova tvorba in vezava. Kost, ki se tvori med zdravljenjem z alendronatom, je normalne kakovosti.

#### *Zdravljenje postmenopavzalne osteoporoze*

Osteoporoza je opredeljena kot zmanjšanje mineralne kostne gostote (MKG) hrbtenice ali kolka za 2,5 standardnega odklona pod povprečjem za normalno mlado populacijo ali kot predhodni zlomi krhkih kosti ne glede na mineralno gostoto.

V enoletni multicentrični raziskavi pri ženskah z osteoporozo po menopavzi so dokazali terapevtsko ekvivalenco zdravljenja z eno tableto alendronata tedensko (n = 519) in dnevnim odmerkom alendronata 10 mg (n = 370). Po enem letu se je pri skupini, ki je jemala odmerek 70 mg enkrat tedensko, MKG ledvene hrbtenice glede na izhodiščno vrednost povečala povprečno za 5,1 % (95 % interval zaupanja: 4,8 %, 5,4 %), pri skupini, ki je jemala dnevni odmerek 10 mg, pa povprečno za 5,4 % (95 % interval zaupanja: 5,0 %, 5,8 %). Povprečno povečanje MKG stegneničnega vratu je bilo 2,3 % v skupini, ki je jemala odmerek 70 mg enkrat tedensko, in 2,9 % v skupini, ki je jemala dnevni odmerek 10 mg. MKG celotnega kolka se je v prvi skupini povprečno povečala za 2,9 %, v drugi skupini pa za 3,1 %. V obeh skupinah je bilo povečanje kostne gostote podobno tudi v drugih predelih okostja.

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

V začetnih raziskavah učinkovitosti se je povprečna mineralna kostna gostota (MKG) hrbtenice, stegneničnega vratu in trohantra pri zdravljenju z alendronatom v odmerku 10 mg dnevno v primerjavi s placebom po treh letih povečala za 8,8 %, 5,9 % oziroma 7,8 %. Pomembno se je povečala 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 podaljšku teh raziskav se je MKG hrbtenice in trohantra še naprej večala, MKG stegneničnega vratu in celotnega telesa pa se je obdržala.

Raziskava FIT je vključevala dve s placebom primerjani preskušnji, v katerih so bolnice jemale alendronat vsak dan (dve leti po 5 mg dnevno, nadaljnje leto ali dve pa po 10 mg dnevno).

- FIT 1: Triletna raziskava pri 2027 bolnicah, ki so imele v 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 4432 bolnicah z nizko kostno maso, vendar na začetku brez zloma vretenca. V tej raziskavi so pri analizi podskupine žensk z osteoporozo (37 % celotne 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 enega ali več zlomov vretenc (2,9 % v primerjavi s 5,8 %, 50 % zmanjšanje).

#### *Pediatrična populacija:*

Natrijev alendronat so proučevali pri majhnem številu bolnikov z imperfektno osteogenezo, mlajših od 18 let. Ni zadostnih rezultatov, ki bi potrdili njihovo uporabo pri otrocih z imperfektno osteogenezo.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### *Absorpcija*



Po peroralni aplikaciji (zjutraj na tešče in dve uri pred standardiziranim zajtrkom) je bila pri ženskah povprečna biološka razpoložljivost alendronata za odmerke od 5 do 70 mg v primerjavi z intravenskim referenčnim odmerkom 0,64 %. Biološka razpoložljivost se je pri zaužitju alendronata eno uro ali pol ure pred standardiziranim zajtrkom 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 razpoložljivost zanemarljiva. Zaradi sočasnega zaužitja kave ali pomarančnega soka se je biološka razpoložljivost alendronata zmanjšala za približno 60 %. Peroralna aplikacija prednizolona (20 mg trikrat dnevno, pet dni) pri zdravih osebah ni povzročila klinično pomembne spremembe v peroralni biološki razpoložljivosti alendronata (povprečno povečanje od 20 % do 44 %).

#### *Porazdelitev*

Raziskave na podganah kažejo, da se alendronat po intravenski aplikaciji odmerka 1 mg/kg najprej porazdeli v mehka tkiva, nato pa se hitro prerazporedi v kosti ali se izloči z urinom. Povprečni volumen porazdelitve v ravnotežnem stanju (brez porazdelitve v kosti), je pri ljudeh vsaj 28 litrov. Koncentracije zdravila v plazmi po peroralnih terapevtskih odmerkih so za analitsko določitev prenizke (< 5 ng/ml). Vezava na beljakovine plazme je pri ljudeh približno 78 %.

#### *Presnova*

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

#### *Izločanje*

Po enkratnem intravenskem odmerku (<sup>14</sup>C)alendronata se je približno 50 % radioaktivnosti izločilo z urinom v 72 urah; v blatu so našli le malo ali nič radioaktivnosti. Po enkratnem intravenskem odmerku 10 mg je bil renalni očistek alendronata 71 ml/min, sistemski očistek pa ni presegel 200 ml/min. Plazemske koncentracije so padle za več kot 95 % v 6 urah po intravenski aplikaciji. Ocenili so, da končni razpolovni čas pri ljudeh presega 10 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 bolnicah*

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 dokazov o nasičenju privzema v kosti. Klinične informacije sicer niso na voljo, vendar je možno, da je pri bolnicah z okvarjenim delovanjem ledvic izločanje alendronata prek ledvic manjše (kot so opazili pri živalih). Zato pri bolnicah z okvarjenim delovanjem ledvic pričakujemo nekoliko večje kopičenje alendronata v kosteh (glejte poglavje 4.2).

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

Običajne raziskave splošne toksičnosti, genotoksičnosti in karcinogenosti niso razkrile posebnih tveganj pri človeku. Raziskave na podganjih samicah so pokazale, da je bila distocija zaradi hipokalcemije povezana z alendronatom, ki so ga dobivale v obdobju brejosti. V raziskavah se je pri podganah, ki so prejemale velike odmerke, pokazala povečana pojavnost nepopolne tvorbe kosti pri plodu. Pomen tega odkritja za ljudi ni znan.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

mikrokristalna celuloza  
laktoza monohidrat  
natrijev karmelozat  
magnezijev stearat

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Tablete so na voljo v pakiranjih s trojnimi pretisnimi omoti iz PVC/PE/PVDC in aluminija, ki vsebujejo 2, 4, 8, 12 ali 40 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih navodil.

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

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Pot k sejmišču 35, 1231 Ljubljana-Črnuče, Slovenija

## **8 ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Pakiranje po 4 tablete: 5363-I-854/12

Pakiranje po 12 tablet: 5363-I-855/12

Pakiranje po 40 tablet: 5363-I-856/12

## **9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum pridobitve dovoljenja: 16.02.2007

Datum zadnjega podaljšanja: 12.08.2010

## **10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

15.11.2012