

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

VALORA 70 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži 70 mg alendronatne kiseline u obliku natrijevog alendronata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Ovalna bijela tableta s oznakom 70 na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje osteoporoze u odraslih žena u postmenopauzi.

Valora smanjuje rizik od prijeloma kralježaka i prijeloma kuka.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena je doza jedna tableta od 70 mg jednom tjedno. Nije ustanovljeno optimalno trajanje liječenja osteoporoze bisfosfonatima. Na temelju koristi i mogućih rizika primjene Valore potreba za nastavkom liječenja u svake pojedine bolesnice mora se periodički ponovno procijeniti, osobito nakon pet ili više godina liječenja.

Starije osobe

U kliničkim ispitivanjima nisu utvrđene razlike u djelotvornosti ili sigurnosti primjene alendronata vezane uz dob. Stoga u starijih osoba nije potrebna prilagodba doze.

Bolesnice s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnica u kojih je klirens kreatinina veći od 35 ml/min. Zbog nedostatka iskustva, alendronat se ne preporučuje bolesnicama s oštećenjem funkcije bubrega u kojih je klirens kreatinina manji od 35 ml/min.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena natrijevog alendronata u djece mlađe od 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti u stanjima povezanim s pedijatrijskom osteoporozom (vidjeti i dio 5.1).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Kako bi se osigurala odgovarajuća apsorpcija alendronata:

Valora se mora uzimati samo s običnom vodom najmanje 30 minuta prije uzimanja prvog dnevnog obroka, napitka ili drugih lijekova. Ostala pića (uključujući i mineralnu vodu), hrana i neki lijekovi će vjerojatno smanjiti apsorpciju alendronata (vidjeti dio 4.5).

Kako bi se olakšao prolaz lijeka do želuca i tako smanjila mogućnost lokalnog nadražaja i nadražaja jednjaka ili nuspojava (vidjeti dio 4.4):

- Valora se mora progutati ujutro, nakon ustajanja, s punom čašom vode (ne manje od 200 ml).
- Bolesnice moraju Valora tabletu progutati cijelu. Bolesnice ne smiju drobiti ili žvakati tabletu niti dopustiti da se tableta otopi u ustima zbog mogućnosti razvoja ulceracija orofarinksa.
- Bolesnice ne smiju leći dok ne pojedu svoj prvi dnevni obrok koji mora biti najmanje 30 minuta nakon uzimanja tablete.
- Bolesnice ne smiju leći najmanje 30 minuta nakon uzimanja Valora tablete.
- Valora se ne smije uzeti navečer prije spavanja ili ujutro prije ustajanja.

Bolesnice moraju uzimati nadomjeske kalcija i vitamina D ukoliko je uzimanje prehranom nedostatno (vidjeti dio 4.4).

Alendronat nije istraživao u liječenju osteoporoze uzrokovane uzimanjem glukokortikoida.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Abnormalnosti jednjaka i ostali čimbenici koji usporavaju pražnjenje jednjaka kao što su strikture ili ahalazija.
- Nemogućnost stajanja ili uspravnog sjedenja najmanje 30 minuta.
- Hipokalcemija.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nuspojave u gornjem dijelu probavnog sustava

Alendronat može uzrokovati lokalnu iritaciju sluznice gornjeg dijela probavnog sustava. Zbog mogućeg pogoršanja već postojeće bolesti, posebna pozornost mora se obratiti kod primjene alendronata u bolesnica s aktivnim problemima gornjeg probavnog sustava, kao što su disfagija, bolesti jednjaka, gastritis, duodenitis, ulkusi ili kad se daje bolesnicama koje su u prethodnoj godini imale ozbiljne gastrointestinalne bolesti kao što su peptički ulkus ili aktivno gastrointestinalno krvarenje ili kirurške zahvate u gornjem dijelu gastrointestinalnog sustava, izuzev piloroplastike (vidjeti dio 4.3). U bolesnica s dijagnozom Barretovog jednjaka, liječnik koji propisuje Valoru mora procijeniti korist liječenja alendronatom u odnosu na moguće rizike u svake pojedine bolesnice.

Reakcije na jednjaku (koje su ponekad bile teške i zahtijevale bolničko liječenje), poput ezofagitisa, ulkusa i erozije jednjaka, rijetko praćene s ezofagealnim strikturama, bile su prijavljene u bolesnica koje su uzimale alendronat. Liječnik stoga mora pažljivo pratiti pojavu bilo kojeg znaka ili simptoma moguće reakcije na jednjaku, a bolesnice se mora uputiti da moraju prekinuti uzimanje alendronata i potražiti medicinsku pomoć primijete li bilo koji znak iritacije jednjaka, poput disfagije, boli pri gutanju, retrosternalne boli, žgaravice ili pogoršanje žgaravice.

Čini se da je rizik od ozbiljnih nuspojava jednjaka veći u bolesnica koje se ne pridržavaju uputa o uzimanju alendronata i/ili u bolesnica koje nastavljaju uzimati alendronat nakon pojave simptoma koji ukazuju na iritaciju jednjaka. Zbog toga je vrlo važno da bolesnica dobije i razumije cjelovite upute o doziranju (vidjeti dio 4.2). Bolesnice moraju biti informirane da nepridržavanje uputa o pravilnoj primjeni alendronata može povećati rizik za ezofagealne probleme.

Iako u opsežnim kliničkim ispitivanjima nije opažen povećani rizik od nastanka ulkusa želuca i dvanaesnika, u postmarketinškom praćenju lijeka zabilježeni su rijetki slučajevi ulkusa želuca i duodenuma, od kojih su neki bili teški i s komplikacijama.

Osteonekroza čeljusti

Osteonekroza čeljusti obično povezana s ekstrakcijom zuba i/ili lokalnom infekcijom (uključujući osteomijelitis) zabilježena je u bolesnica s malignom bolesti, koje su uglavnom bile liječene intravenski primijenjenim bisfosfonatima. Mnoge od tih bolesnica primale su istodobno kemoterapiju i kortikosteroide. Osteonekroza čeljusti zabilježena je i u bolesnica s osteoporozom koje su bisfosfonate uzimale peroralno.

Pri procjeni rizika za razvoj osteonekroze čeljusti u svake pojedine bolesnice, u obzir se moraju uzeti sljedeći rizični čimbenici:

- potentnost bisfosfonata (najveća za zoledronatnu kiselinu), put primjene (vidjeti gore) i kumulativna doza
- maligna bolest, kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi, inhibitori angiogeneze, pušenje
- anamneza bolesti zuba, loša oralna higijena, periodontalna bolest, invazivni stomatološki zahvati i neodgovarajući zubni nadomjestak.

Prije početka liječenja peroralnim bisfosfonatima u bolesnica s lošim dentalnim statusom mora se razmotriti stomatološki pregled uz primjenu odgovarajućih preventivnih stomatoloških mjera.

Dok uzimaju alendronat, navedene bolesnice moraju izbjegavati invazivne stomatološke zahvate, ukoliko je moguće. Za bolesnice koje razviju osteonekrozu čeljusti dok se liječe bisfosfonatima, stomatološki kirurški zahvati mogu pogoršati stanje. Za bolesnice koje trebaju stomatološki zahvat nema dostupnih podataka koji bi pokazali da prekid liječenja bisfosfonatima smanjuje rizik od razvoja osteonekroze čeljusti. Klinička odluka odgovornog liječnika mora biti temelj plana liječenja prilagođenog svakoj pojedinoj bolesnici na osnovi procjene individualne koristi i rizika.

Tijekom liječenja bisfosfonatima, sve bolesnice mora se poticati da održavaju dobru oralnu higijenu, redovito posjećuju stomatologa, i prijave bilo koji oralni simptom kao što je pomičnost zuba, bol ili oticanje.

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala prijavljena je s bisfosfonatima, uglavnom povezana s dugoročnom terapijom. Mogući faktori rizika osteonekroze vanjskog slušnog kanala uključuju uporabu steroida i kemoterapiju i/ili lokalne faktore rizika poput infekcije ili traume. Mogućnost osteonekroze vanjskog slušnog kanala potrebno je razmotriti u bolesnika koji primaju bisfosfonate, a koji imaju simptome koji zahvaćaju uho uključujući bol ili iscjedak ili kronične infekcije uha.

Bolovi u mišićno-koštanom sustavu

Bolovi u kostima, zglobovima i/ili mišićima zabilježeni su u bolesnica koje uzimaju bisfosfonate. Postmarketinško iskustvo govori da su navedeni simptomi rijetko teški ili onesposobljavajući (vidjeti dio 4.8). Vrijeme potrebno da se simptomi razviju iznosilo je od jednog dana do nekoliko mjeseci od početka liječenja. U većine bolesnica simptomi su se povukli nakon prekida liječenja. U dijela bolesnica je nakon ponovnog uzimanja istog ili nekog drugog bisfosfonata došlo do ponovnog javljanja simptoma.

Atipični prijelomi femura

Uz liječenje bisfosfonatima zabilježeni su atipični subtrohanterični i dijafizealni prijelomi bedrene kosti, prvenstveno u bolesnica koje su bile dugoročno liječene zbog osteoporoze. Ovi poprečni ili kratki kosi prijelomi mogu se pojaviti bilo gdje duž bedrene kosti od neposredno ispod malog trohantera do neposredno iznad suprakondilarnog dijela. Ovi se prijelomi javljaju nakon minimalne traume ili bez traume, a neke bolesnice osjećaju bol u području bedra ili prepone, što je često praćeno radiološkim znakovima prijeloma zamora (stres fraktura), više tjedana ili mjeseci prije nego što se razvije klinička slika potpunog prijeloma bedrene kosti. Prijelomi su često bilateralni; stoga se u bolesnica liječenih bisfosfonatima koje imaju prijelom dijafize bedrene kosti mora pregledati kontralateralna bedrena kost. Također je zabilježeno slabo cijeljenje ovih prijeloma. U bolesnica u kojih se posumnja na atipični prijelom bedrene kosti treba razmotriti prekid liječenja bisfosfonatom dok se ne ocijeni njezino stanje, na temelju ocjene individualne koristi i rizika.

Za vrijeme liječenja bisfosfonatima bolesnice se mora uputiti da prijave bilo kakvu bol u području bedra, kuka ili prepona, a svaku bolesnicu s takvim simptomima mora se pregledati kako bi se ustanovilo da li je došlo nepotpunog prijeloma bedrene kosti.

Kožne reakcije

Nakon stavljanja lijeka na tržište zabilježeni su rijetki slučajevi teških kožnih nuspojava, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu.

Propuštena doza

Bolesnice moraju biti upozorene da ukoliko propuste uzeti Valora tabletu na onaj dan u tjednu koji su izabrale za uzimanje lijeka, moraju uzeti jednu tabletu sljedećeg jutra. Ne smiju uzeti dvije tablete u istom danu, nego se moraju vratiti na uzimanje jedne tablete jednom tjedno, na dan koji su odabrale na početku liječenja.

Oštećenje funkcije bubrega

Alendronat nije preporučan bolesnicama s oštećenjem funkcije bubrega u kojih je klirens kreatinina manji od 35 ml/min (vidjeti dio 4.2).

Metabolizam minerala i kostiju

Moraju se razmotriti i drugi uzroci osteoporoze osim manjka estrogena i starenja.

Hipokalcemiju se mora korigirati prije početka liječenja alendronatom (vidjeti dio 4.3.). Ostali poremećaji koji utječu na metabolizam minerala (kao što su manjak vitamina D i hipoparatiroidizam) moraju također biti učinkovito liječeni. U bolesnica s navedenim stanjima, serumski kalcij i simptomi hipokalcemije moraju se pratiti za vrijeme liječenja alendronatom.

Zbog pozitivnog učinka alendronata u povećanju mineralizacije kosti može doći do sniženja koncentracije kalcija i fosfata u serumu, osobito u bolesnica koje uzimaju glukokortikoide pa mogu imati smanjenu apsorpciju kalcija. Taj je pad obično mali i asimptomatski. Međutim, zabilježeni su rijetki slučajevi simptomatskih hipokalcemija, od kojih su neke bile teške i uglavnom su se javile u bolesnica s predisponirajućim stanjima (npr. hipoparatiroidizam, manjak vitamina D i malapsorpcija kalcija).

Osiguravanje adekvatnog unosa kalcija i vitamina D posebno je važno u bolesnica koje uzimaju glukokortikoide.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ukoliko se uzimaju istodobno s alendronatom, moguće je da će hrana i pića (uključujući mineralnu vodu), dodaci kalcija, antacidi i neki drugi lijekovi koji se uzimaju peroralno interferirati s apsorpcijom alendronata. Zbog toga, bolesnice moraju pričekati najmanje 30 minuta nakon uzimanja alendronata prije nego što uzmu neki drugi peroralni lijek (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2).

Ne očekuju se druge klinički značajne interakcije s lijekovima. U kliničkim su ispitivanjima neke bolesnice uz alendronat primale i estrogen (intravaginalno, transdermalno ili peroralno). Nisu utvrđene nuspojave koje bi se mogle pripisati njihovoj istodobnoj primjeni.

Budući da je uporaba nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) povezana s iritacijom gastrointestinalne sluznice, nužan je oprez kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s alendronatom.

Iako nisu provedena specifična ispitivanja interakcija, u kliničkim se ispitivanjima alendronat primjenjivao istodobno s mnogim uobičajenim lijekovima, a da pritom nisu zabilježene klinički značajne interakcije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni alendronata u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost. U skotnih ženki štakora alendronat je uzrokovao otežan okot povezan s hipokalcemijom (vidjeti dio 5.3). Alendronat se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se alendronat/metaboliti izlučuju u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Alendronat se ne smije koristiti za vrijeme dojenja.

Plodnost

Bisfosfonati se ugrađuju u koštani matriks odakle se postupno oslobađaju tijekom nekoliko godina. Količina bisfosfonata koja se ugrađuje u kosti odraslih osoba, pa tako i količina koja se može ponovno vratiti u sistemsku cirkulaciju, izravno ovisi o primijenjenoj dozi i duljini primjene bisfosfonata (vidjeti dio 5.2). Nema podataka o riziku za fetus u ljudi. Međutim, postoji teoretski rizik od oštećenja fetusa, pretežno oštećenja kostura, u žena koje zatrudne nakon liječenja bisfosfonatima. Nije ispitan učinak varijabli kao što su vrijeme od prestanka liječenja do začeća, vrsta primijenjenog bisfosfonata i način primjene (intravenska naspram peroralna primjena) na razvoj rizika.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Alendronat ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, određene nuspojave koje su zabilježene pri liječenju alendronatom mogu utjecati na sposobnost nekih bolesnica da upravljaju vozilima ili rade na strojevima. Bolesnice mogu različito reagirati na alendronat (vidjeti dio 4.8).

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U jednogodišnjem kliničkom ispitivanju žena u postmenopauzi s osteoporozom ukupni sigurnosni profil alendronata 70 mg namijenjenog za uzimanje jednom tjedno (n=519) i alendronata 10 mg namijenjenog za uzimanje jednom dnevno (n=370) bio je sličan.

U dva trogodišnja klinička ispitivanja jednakog dizajna, u žena u postmenopauzi žena ukupni sigurnosni profil alendronata 10 mg/dan (n=196) i placebo (n=397) također, bio je sličan.

Nuspojave koje su ispitivači prijavili kao moguće, vjerojatno ili sigurno povezane s primjenom lijeka navedene su u nastavku ako je njihova učestalost bila $\geq 1\%$ u jednoj od ispitivanih skupina u jednogodišnjem kliničkom ispitivanju ili $\geq 1\%$ u bolesnica liječenih alendronatom u dozi od 10 mg/dan i veća nego u bolesnica koje su primale placebo u trogodišnjim kliničkim ispitivanjima:

	Jednogodišnje kliničko ispitivanje		Trogodišnja klinička ispitivanja	
	Alendronat 70 mg jednom tjedno (n=519) %	Alendronat 10 mg jednom dnevno (n=370) %	Alendronat 10 mg jednom dnevno (n=196) %	Placebo (n=397) %
Poremećaji probavnog sustava				
Bol u abdomenu	3,7	3,0	6,6	4,8
Dispepsija	2,7	2,2	3,6	3,5
Regurgitacija kiseline	1,9	2,4	2,0	4,3
Mučnina	1,9	2,4	3,6	4,0
Distenzija abdomena	1,0	1,4	1,0	0,8
Konstipacija	0,8	1,6	3,1	1,8

Proljev	0,6	0,5	3,1	1,8
Disfagija	0,4	0,5	1,0	0,0
Flatulencija	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastritis	0,2	1,1	0,5	1,3
Ulkus želuca	0,0	1,1	0,0	0,0
Ulkus jednjaka	0,0	0,0	1,5	0,0
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				
Mišićno koštana bol (kost, mišić ili zglob)	2,9	3,2	4,1	2,5
Grčevi u mišićima	0,2	1,1	0,0	1,0
Poremećaji živčanog sustava				
Glavobolja	0,4	0,3	2,6	1,5

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave također su zabilježene za vrijeme kliničkih ispitivanja i/ili u postmarketinškom razdoblju:

Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$, uključujući i sporadične slučajeve)]

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	rijetko	reakcije preosjetljivosti uključujući urtikariju i angioedem
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	rijetko	simptomatska hipokalcijemija, često povezana s predisponirajućim stanjima [§]
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	često	glavobolja, omaglica [†]
	manje često	disgeuzija [†]
<i>Poremećaji oka</i>	manje često	upala oka (uveitis, skleritis, episkleritis)
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	često	vertoglavica [†]
	vrlo rijetko	ostenekroza vanjskog slušnog kanala (nuspojava skupine bisfosfonata)
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	često	bol u abdomenu, dispepsija, konstipacija, dijareja, flatulencija, ulkus jednjaka*, disfagija*, distenzija abdomena, regurgitacija želučane kiseline
	manje često	mučnina, povraćanje, gastritis, ezofagitis*, ezofagealne erozije*, melena [†]
	rijetko	ezofagealna striktura*, orofaringealni ulkus*, perforacije, ulkusi i krvarenja u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta [§]
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	često	alopecija [†] , pruritus [†]
	manje često	osip, eritem
	rijetko	osip s reakcijama preosjetljivosti na svjetlost, teške kožne reakcije, uključujući Stevens- Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu [‡]
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	vrlo često	bolovi u mišićno-koštanom sustavu (u kostima, mišićima ili zglobovima), koji su ponekad jaki ^{†§}
	često	oticanje zglobova [†]
	rijetko	osteonekroza čeljusti ^{‡§} ; atipični subtrohanterični prijelomi i prijelomi dijafize femura (nuspojava skupine bisfosfonata) [‡]
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	često	astenija [†] , periferni edem [†]
	manje često	prolazni simptomi kao što su odgovor akutne faze (mialgija, malaksalost i rijetko vrućica), tipično povezani s početkom liječenja [†]

§ Vidjeti dio 4.4

† Učestalost u kliničkim ispitivanjima bila je slična u skupini koja je uzimala lijek i u skupini koja je uzimala placebo

* Vidjeti dio 4.2 i 4.4

‡ Ove su nuspojave zabilježene praćenjem nakon stavljanja lijeka u promet. Na temelju podataka iz odgovarajućih kliničkih ispitivanja učestalost je procijenjena kao rijetka.

⊥ Iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Simptomi

Predožiranje nakon peroralne primjene može uzrokovati hipokalcemiju, hipofosfatemiju i nuspojave od strane gornjeg dijela probavnog sustava kao što su nelagoda u želucu, žgaravica, ezofagitis, gastritis ili ulkus.

Liječenje

Nisu raspoloživi specifični podaci o liječenju predožiranja alendronatom. Bolesnici se mora dati mlijeko ili antacidi kako bi na sebe vezali alendronat. Zbog rizika od iritacije jednjaka ne smije se izazivati povraćanje i bolesnica mora ostati u uspravnom položaju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati
ATK oznaka M05BA04

Mehanizam djelovanja

Djelatna tvar Valore, natrijev alendronat trihidrat je bisfosfonat koji inhibira resorpciju kostiju posredovanu osteoklastima bez direktnog učinka na izgradnju kostiju. Neklinička ispitivanja pokazala su izrazitiju lokalizaciju alendronata na mjestima aktivne resorpcije kosti. Aktivnost osteoklasta se inhibira, bez učinka na nakupljanje osteoklasta ili njihovo vezanje za kost. Kost koja se stvara za vrijeme liječenja alendronatom normalne je kvalitete.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Liječenje osteoporoze u žena u postmenopauzi

Osteoporoza se definira kao mineralna gustoća kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD) kralježnice ili kuka koja je za 2,5 standardne devijacije manja od srednje normalne vrijednosti za zdravu mladu populaciju ili kao prethodni prijelom zbog krhkosti kosti, neovisno o nalazu BMD.

Terapijska ekvivalencija alendronata 70 mg jednom tjedno (n=519) i alendronata 10 mg jednom dnevno (n=370) demonstrirana je u jednogodišnjem multicentričnom ispitivanju u postmenopauzalnih žena s osteoporozom. Srednji porast vrijednosti BMD-a lumbalnih kralježaka s obzirom na početne vrijednosti nakon godine dana ispitivanja iznosio je 5,1% (95% CI: 4,8, 5,4%) u grupi koja je dobivala alendronat od 70 mg jednom tjedno odnosno 5,4% (95% CI:5,0, 5,8%) u grupi koja je dobivala alendronat od 10 mg jednom dnevno.

Prosječan porast BMD-a u skupini koja je primala 70 mg jedanput na tjedan iznosio je 2,3% za vrat bedrene kosti i 2,9% za kuk, a u skupini koja je primala 10 mg jedanput na dan 2,9% za vrat bedrene kosti i 3,1% za kuk. Dvije ispitivane skupine imale su sličan rast mineralne gustoće kostiju i na drugim dijelovima skeleta.

Učinak alendronata na koštanu masu i incidenciju prijeloma u postmenopauzalnih žena ispitan je u dva jednako dizajnirana inicijalna ispitivanja djelotvornosti (n=994) te u ispitivanju pod nazivom „Fracture Intervention Trial“, FIT (n=6459).

U inicijalnim ispitivanjima djelotvornosti prosječni porast BMD-a u skupini koja je primala alendronat u dozi od 10 mg na dan nakon 3 godine iznosio je 8,8% za kralježnicu, 5,9% za vrat femura i 7,8% za trohanter u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Ukupni BMD svih kostiju je također značajno porastao. Udio ispitanica u kojih je zabilježena jedna ili više vertebralnih fraktura bio je za 48% niži u skupini liječenoj alendronatom nego u skupini na placebo (alendronat 3,2% naspram placebo 6,2%). U dvogodišnjem nastavku tih ispitivanja BMD kralježnice i trohantera nastavio je rasti, a BMD vrata femura i cijelog tijela ostao je očuvan.

FIT ispitivanje se sastojalo od dva placebo kontrolirana ispitivanja u kojima se alendronat primjenjivao dnevno (5 mg dnevno tijekom dvije godine i 10 mg dnevno tijekom jedne ili dvije dodatne godine):

- FIT 1: trogodišnje ispitivanje u kojem je sudjelovalo 2027 bolesnica koje su pri uključivanju u ispitivanje imale najmanje jedan prethodni prijelom kralješka (kompresivni). U tom je ispitivanju dnevna doza alendronata smanjila incidenciju ≥ 1 novog prijeloma kralježaka za 47% (alendronat 7,9% naspram placebo 15,0%). Također, opaženo je statistički značajno smanjenje incidencije prijeloma kuka (1,1% naspram 2,2%, smanjenje od 51%).
- FIT 2: četverogodišnje ispitivanje u kojem je sudjelovalo 4432 bolesnica sa smanjenom koštanom masom, ali bez prethodnih prijeloma kralježaka pri uključivanju u ispitivanje. U tom ispitivanju značajna razlika opažena je u podskupini žena s osteoporozom (37% globalne populacije prema gore navedenoj definiciji osteoporoze) u incidenciji prijeloma kuka (alendronat 1,0% naspram placebo 2,2%, smanjenje od 56%) te u incidenciji ≥ 1 prijeloma kralježaka (2,9% naspram 5,8%, smanjenje od 50%).

Nalazi laboratorijskih pretraga

U kliničkim je ispitivanjima uočeno asimptomatsko, blago i prolazno sniženje serumskog kalcija u približno 18% i fosfata u približno 10% bolesnica koje su uzimale alendronat u dozi od 10 mg na dan u usporedbi s 12%, odnosno 3% u bolesnica koje su primale placebo. Učestalost sniženja serumskog kalcija na $< 8,0$ mg/dl (2,0 mmol/l) i serumskog fosfata na $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) bila je slična u obje ispitivane skupine.

Pedijatrijska populacija

Natrijev alendronat je ispitan u manjeg broja bolesnika mlađih od 18 godina oboljelih od osteogenesis imperfecta. Dobiveni podaci nisu dovoljni da opravdaju primjenu natrijevog alendronata u pedijatrijskoj populaciji s dijagnozom osteogenesis imperfecta.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

U odnosu na intravensku referentnu dozu, srednja bioraspoloživost u žena nakon peroralne primjene alendronata u rasponu doza od 5-70 mg primijenjenog ujutro natašte, dva sata prije standardiziranog doručka, iznosila je 0,64%. Kada se alendronat uzimao jedan sat ili pola sata prije standardiziranog doručka, bioraspoloživost se smanjivala na približno 0,46%, odnosno oko 0,39%. U ispitivanjima liječenja osteoporoze alendronat je bio učinkovit kada se primjenjivao najmanje 30 minuta prije uzimanja prvog dnevnog obroka ili napitka.

Bioraspoloživost je bila zanemariva kad se alendronat uzimao sa standardiziranim doručkom ili do dva sata nakon njega. Istodobna primjena alendronata s kavom ili sokom od naranče smanjuje njegovu bioraspoloživost za približno 60%.

U zdravih ispitanika, peroralno primijenjeni prednizon (20 mg tri puta dnevno tijekom pet dana) nije uzrokovao klinički značajne promjene bioraspoloživosti alendronata nakon peroralne primjene (prosječni porast u rasponu od 20% do 44%).

Distribucija

Ispitivanja na štakorima pokazuju da se alendronat nakon intravenske primjene u dozi od 1 mg/kg privremeno raspodjeljuje u meka tkiva, ali se nakon toga brzo preraspodjeljuje u kost ili se izlučuje urinom. Prosječna vrijednost prividnog volumena raspodjele u ljudi u stanju dinamičke ravnoteže (izuzev kostiju) iznosi najmanje 28 litara. Koncentracija alendronata u plazmi nakon oralne terapijske doze (<5 ng/ml) preniska je za analitičko dokazivanje. Približno 78% doze veže se za proteine u ljudskoj plazmi.

Biotransformacija

Nema dokaza da se alendronat metabolizira u životinja niti u ljudi.

Eliminacija

Nakon primjene jednokratne intravenske doze [¹⁴C] alendronata, otprilike 50% radioaktivnosti eliminira se urinom unutar 72 sata, a malo ili ništa radioaktivnosti otkriva se u stolici. Nakon primjene jednokratne intravenske doze od 10 mg, renalni klirens alendronata iznosio je 71 ml/min, a ukupni klirens nije prešao 200 ml/min. Koncentracija u plazmi pala je za više od 95% unutar šest sati nakon intravenske primjene. Terminalni poluvijek alendronata u ljudi procijenjen je na više od deset godina, što odražava postupno otpuštanje alendronata iz kostiju. Alendronat se u štakora ne izlučuje putem kiselih ili lužnatih transportnih sustava bubrega, pa se zbog toga i ne očekuje da bi u ljudi interferirao s eliminacijom drugih lijekova koji se eliminiraju putem tog sustava.

Oštećenje funkcije bubrega

Neklinička ispitivanja su pokazala da se alendronat koji se ne deponira u kosti brzo izlučuje urinom. U životinja nije utvrđeno da dolazi do zasićenja pohrane u kosti nakon dugotrajne primjene kumulativnih intravenskih doza do 35 mg/kg. Iako kliničke informacije nisu dostupne, izgledno je da će, kao i u životinja, izlučivanje alendronata putem bubrega biti smanjeno u bolesnica s oštećenom funkcijom bubrega. Stoga, može se očekivati nešto veća akumulacija alendronata u kostima u bolesnica s oštećenom funkcijom bubrega. (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti. Ispitivanja na štakorima pokazala su da je primjena alendronata tijekom trudnoće bila povezana s otežanim porodom ženki, što je bilo povezano s hipokalcemijom. Ispitivanja su također ukazala na povećanu incidenciju nepotpune osifikacije fetusa ženki štakora koje su primale visoke doze lijeka. Značaj ovih nalaza za ljude nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
krosповidon
magnezijev stearat.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

OPA/Al/PVC//Al blister s 4 tablete (1x4)

OPA/Al/PVC//Al blister s 8 tableta (2x4)

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN–GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka, Hrvatska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UP/I-530-09/12-02/167

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. studeni 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 11. veljače 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Kolovoz, 2017.