

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Alendor 70 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 70 mg alendronatne kiseline u obliku natrijevog alendronat trihidrata. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Ovalna bijela tableta, dimenzija 14 x 8 mm, s oznakom 70 na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Alendor je indiciran za liječenje osteoporoze u odraslih žena u postmenopauzi. Smanjuje rizik od prijeloma kralježaka i prijeloma kuka.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je jedna tableta od 70 mg jedanput na tjedan.

Bolesnice se mora poučiti da, propuste li uzeti Alendor tabletu, istu moraju uzeti jutro nakon što se sjete. Ne smiju uzeti dvije tablete u istom danu, nego moraju nastaviti s uzimanjem jedne tablete jedanput na tjedan, u dan koji su odabrale na početku liječenja.

Nije ustanovljeno optimalno trajanje liječenja osteoporoze bisfosfonatima. Na temelju koristi i mogućih rizika primjene lijeka Alendor, 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 profilima djelotvornosti ili sigurnosti primjene alendronata vezane za dob. Stoga u starijih osoba nije potrebno prilagođavati dozu.

Oštećenje 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

Sigurnost i djelotvornost lijeka Alendor u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Ovaj lijek se ne smije davati djeci mlađoj od 18 godina. Trenutačno dostupni podaci o primjeni alendronatne kiseline u pedijatrijskoj populaciji opisani su u dijelu 5.1.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Kako bi se osigurala odgovarajuća apsorpcija alendronata:

Alendor se mora uzimati samo s običnom vodom najmanje 30 minuta prije uzimanja prvog dnevnog obroka, napitka ili drugih lijekova. Drugi napici (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 smanjio rizik od nadražaja jednjaka i s time povezanih nuspojava (vidjeti dio 4.4.):

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

Bolesnice moraju uzimati dodatne količine kalcija i vitamina D ukoliko je unos hranom nedovoljan (vidjeti dio 4.4.).

Alendor nije ispitivan 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 drugi faktori koji usporavaju njegovo pražnjenje kao što su strikture ili ahalazija.
- Nemogućnost stajanja ili uspravnog sjedenja najmanje 30 minuta.
- Hipokalcijemija.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nuspojave u gornjem dijelu probavnog sustava

Alendronat može nadražiti sluznicu gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta. Zbog mogućnosti pogoršanja postojeće bolesti, posebna pozornost mora se obratiti kod primjene alendronata u bolesnica s aktivnim tegobama u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta, kao što su disfagija, bolest jednjaka, gastritis, upala dvanaesnika, ulkusi ili nedavna anamneza (u posljednjih godinu dana) težih gastrointestinalnih bolesti kao što su peptički ulkus ili aktivno gastrointestinalno krvarenje ili operativni zahvat u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta, osim piloroplastike (vidjeti dio 4.3.). U bolesnica s dijagnozom Barretovog jednjaka, liječnici koji propisuju Alendor moraju procijeniti korist liječenja alendronatom u odnosu na moguće rizike u svake pojedine bolesnice.

U bolesnica koje su uzimale alendronat prijavljene su nuspojave na jednjaku (u pojedinim su slučajevima nuspojave bile teške i zahtijevale hospitalizaciju), kao što su ezofagitis, ulkus i erozije na jednjaku koje su rijetko bile praćene strikturama jednjaka. Liječnici stoga moraju biti oprezni zbog pojave znakova ili simptoma koji bi upućivali na moguće nuspojave na jednjaku, a bolesnice se mora uputiti da prestanu uzimati alendronat i zatraže liječničku pomoć pojave li se simptomi nadražaja jednjaka kao što su disfagija, bol pri gutanju ili retrosternalni bolovi, novonastala žgaravica ili pogoršanje žgaravice (vidjeti dio 4.8.).

Čini se da je rizik od teških nuspojava na jednjaku veći u bolesnica koje se ne pridržavaju uputa o uzimanju alendronata i/ili u bolesnica koje nastave uzimati alendronat nakon pojave simptoma koji upućuju na nadražaj jednjaka. Zbog toga je vrlo važno da bolesnica dobije i razumije potpune upute o doziranju (vidjeti dio 4.2.). Bolesnice se mora upozoriti da nepridržavanje uputa može povećati rizik od tegoba s jednjakom.

Iako u opsežnim kliničkim ispitivanjima nije zabilježen povećani rizik, bilo je rijetkih izvješća (nakon stavljanja lijeka u promet) o pojavi ulkusa želuca i dvanaesnika, od kojih su neki bili teški i s komplikacijama (vidjeti dio 4.8.).

Osteonekroza čeljusti

U bolesnica s rakom, koje su liječene uglavnom intravenskom primjenom bisfosfonata, prijavljena je osteonekroza čeljusti u pravilu povezana s vađenjem zuba i/ili lokalnom infekcijom (uključujući osteomijelitis). Mnoge od tih bolesnica također su primale kemoterapiju i kortikosteroide. Osteonekroza čeljusti prijavljena je i u bolesnica s osteoporozom koje su uzimale oralne bisfosfonate.

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

- potentnost bisfosfonata (najveća za zoledronatnu kiselinu), put primjene (vidjeti gore) i kumulativna doza
- rak, kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi, inhibitori angiogeneze, pušenje
- anamneza bolesti zuba, loša oralna higijena, bolesti parodonta, invazivni stomatološki zahvati i neodgovarajuće zubne proteze.

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

Tijekom liječenja ove bolesnice moraju izbjegavati invazivne stomatološke zahvate, ako je to moguće. U bolesnica u kojih se za vrijeme liječenja bisfosfonatima razvije osteonekroza čeljusti, oralni 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 liječnika koji provodi liječenje mora biti temelj plana liječenja prilagođenog svakoj pojedinoj bolesnici na temelju procjene individualne koristi i rizika.

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

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala prijavljena je s bisfosfonatima, uglavnom povezana s dugotrajnom 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

U bolesnica koje uzimaju bisfosfonate prijavljeni su bolovi u kostima, zglobovima i/ili mišićima. Nakon stavljanja lijeka u promet ovi su simptomi rijetko bili teški i/ili takvi da su uzrokovali onesposobljenost (vidjeti dio 4.8.). Simptomi su se javljali u rasponu 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 uvođenja istog lijeka ili nekog drugog bisfosfonata došlo do ponovne pojave simptoma.

Atipični prijelomi femura

Kod liječenja bisfosfonatima prijavljeni su netipični subtrohanterični prijelomi i prijelomi dijafize femura, prvenstveno u bolesnica koje su se dugotrajno liječile zbog osteoporoze. Ti poprečni ili kratki kosi prijelomi mogu se pojaviti bilo gdje duž femura od neposredno ispod malog trohantera do neposredno iznad suprakondilarnog ureza. Ti prijelomi nastaju nakon minimalne traume ili bez traume, a neke bolesnice osjećaju bolove u natkoljenici ili preponama koji su često povezani s radiološkim znakovima stres fraktura, više tjedana ili mjeseci prije nego što se razvije klinička slika potpunog prijeloma femura. Prijelomi su često bilateralni; stoga se mora napraviti pregled kontralateralnog femura u bolesnica liječenih bisfosfonatima koje imaju prijelom dijafize femura. Prijavljeno je i slabo cijeljenje takvih

prijeloma. U bolesnice u koje se posumnja na netipičan prijelom femura treba razmotriti prekid liječenja bisfosfonatima dok se ne ocijeni njezino stanje, na temelju procjene koristi i rizika.

Tijekom liječenja bisfosfonatima bolesnicama treba savjetovati da prijave svaku bol u natkoljenici, kuku ili preponama, a u svake bolesnice s takvim simptomima treba ispitati je li došlo do nepotpunog prijeloma femura.

Atipični prijelomi drugih kostiju

Kod bolesnica koje se dugotrajno liječe prijavljeni su i netipični prijelomi drugih kostiju, kao što su ulna i tibia. Kao i kod netipičnih prijeloma femura, ti prijelomi nastaju nakon minimalne ili nikakve traume, a u nekih se bolesnica javlja prodromalna bol prije nego što se razvije klinička slika potpunog prijeloma. Prijelomi ulne mogu biti povezani s repetitivnim stresnim opterećenjem uslijed dugotrajne uporabe pomagala za hodanje.

Oštećenje funkcije bubrega

Alendronat se ne preporučuje 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.

Prije početka liječenja alendronatom mora se korigirati hipokalcijemija (vidjeti dio 4.3.). Također se moraju liječiti i drugi poremećaji koji utječu na metabolizam minerala (kao što su nedostatak vitamina D i hipoparatiroidizam) prije početka liječenja ovim lijekom. U bolesnica s ovim stanjima se tijekom liječenja lijekom Alendor moraju pratiti koncentracija kalcija u serumu i simptomi hipokalcijemije.

Zbog pozitivnog učinka alendronata na porast minerala u kostima, 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 malen i asimptomatski. Ipak, prijavljeni su i rijetki slučajevi simptomatske hipokalcijemije, od kojih su neki bili teški i obično su se javljali u bolesnica s predisponirajućim stanjima (npr. hipoparatiroidizam, nedostatak vitamina D i malapsorpcija kalcija).

Posebno je važno osigurati unos dovoljnih količina kalcija i vitamina D u bolesnica koje uzimaju glukokortikoide.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Moguće je da hrana i napici (uključujući mineralnu vodu), nadomjesci kalcija, antacidi i neki peroralni lijekovi, ako se uzmu istodobno s alendronatom, mogu utjecati na njegovu apsorpciju. Zato 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 primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) povezana s nadražajem gastrointestinalne sluznice, potreban je oprez tijekom istodobne primjene 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 štetne 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 hipokalcijemijom (vidjeti dio 5.3.). Alendor se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se alendronat/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčće/dojenčće. Alendor se ne smije primjenjivati tijekom 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 put primjene (intravenska naspram peroralna primjena) na razvoj rizika.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Alendor ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U bolesnica se mogu razviti određene nuspojave (npr. zamagljen vid, omaglicu i jake bolove u kostima, mišićima ili zglobovima (vidjeti dio 4.8.)) koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U jednogodišnjem kliničkom ispitivanju žena u postmenopauzi s osteoporozom ukupan sigurnosni profil alendronat 70 mg tableta (n=519) bio je sličan profilu alendronata u dozi od 10 mg na dan (n=370).

U dva istovjetna trogodišnja klinička ispitivanja u žena u postmenopauzi (alendronat 10 mg: n=196, placebo n=397) ukupan sigurnosni profil alendronata u dozi 10 mg na dan bio je sličan kao kod primjene placeba.

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) %
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>				
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
abdominalna distenzija	1,0	1,4	1,0	0,8

konstipacija	0,8	1,6	3,1	1,8
dijareja	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
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>				
bol u mišićno-koštanom sustavu (u kostima, mišićima ili zglobovima)	2,9	3,2	4,1	2,5
grčevi u mišićima	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>				
glavobolja	0,4	0,3	2,6	1,5

Tablični popis nuspojava

Niže navedene nuspojave prijavljene su u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja u promet.

Učestalost je definirana kategorijama: 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 ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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	vrtočica [†]
	vrlo rijetko	osteonekroza 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	bol u mišićno-koštanom sustavu (u kostima, mišićima ili zglobovima), koja je ponekad jaka ^{†§}
	često	oticanje zglobova [†]
	rijetko	osteonekroza čeljusti ^{‡§} ; atipični subtrohanterični

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		prijelomi i prijelomi dijafize femura (nuspojava bisfosfonata kao terapijske skupine)
	nepoznato	atipični prijelomi drugih kostiju
	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 dijelove 4.2. i 4.4. ‡ Ova je nuspojava zabilježena praćenjem nakon stavljanja lijeka u promet. Na temelju podataka iz odgovarajućih kliničkih ispitivanja učestalost je procijenjena kao rijetka.		

Opis odabranih nuspojava

Atipični suprohanterični prijelomi i prijelomi dijafize femura

Premda patofiziologija nije sa sigurnošću utvrđena, dokazi iz epidemioloških ispitivanja dosljedno ukazuju na povećan rizik od netipičnih suprohanteričnih prijeloma i prijeloma dijafize femura pri dugotrajnom liječenju osteoporoze u postmenopauzi bisfosfonatima, osobito ako se oni primjenjuju dulje od tri do pet godina. Apsolutan rizik od netipičnih suprohanteričnih prijeloma i prijeloma dijafize femura (nuspojava bisfosfonata kao terapijske skupine) s obzirom na učestalost i dalje spada pod kategoriju „rijetko“.

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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Simptomi

Predoziranje nakon peroralne primjene može uzrokovati hipokalcijemiju, hipofosfatemiju i nuspojave u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta kao što su nadražen želudac, žgaravica, ezofagitis, gastritis ili ulkus.

Liječenje

Nisu raspoloživi specifični podaci o liječenju predoziranja alendronatom. Bolesnici se mora dati mlijeko ili antacidi kako bi na sebe vezali alendronat. Zbog rizika od nadražaja 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 lijeka Alendor, natrijev alendronat trihidrat je bisfosfonat koji inhibira resorpciju kostiju posredovanu osteoklastima, bez izravnog utjecaja na formiranje kostiju.

Neklinička su ispitivanja pokazala da se alendronat veže ponajprije na mjesta aktivne resorpcije kostiju. Inhibirana je aktivnost osteoklasta bez učinka na nakupljanje osteoklasta ili njihovo vezanje za kost. Kost koja se formira tijekom liječenja alendronatom normalne je kakvoće.

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 i zdrave mlade populacije ili kao prethodni prijelom zbog krhkosti kosti, bez obzira na mineralnu gustoću kostiju.

Terapijska ekvivalencija alendronata 70 mg jednom tjedno (n=519) i alendronata 10 mg jednom dnevno (n=370) dokazana je u jednogodišnjem multicentričnom ispitivanju u provedenom u žena u postmenopauzi s osteoporozom. Prosječan porast BMD-a u lumbalnom dijelu kralježnice s obzirom na početne vrijednosti nakon godine dana ispitivanja iznosio je 5,1% (95% CI: 4,8, 5,4%) u skupini koja je primala alendronat od 70 mg jednom tjedno odnosno 5,4% (95% CI: 5,0, 5,8%) u skupini koja je primala 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 kostura.

U dva rana istovjetna ispitivanja djelotvornosti (n=994) te u ispitivanju pod nazivom „*Fracture Intervention Trial*“, FIT (n=6459), ispitivalo se djelovanje alendronata na koštanu masu i incidenciju prijeloma u žena u postmenopauzi.

U ranim je 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 bedrene kosti i 7,8% za trohanter u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Ukupni BMD svih kostiju je također je bio značajno veći. Udio ispitanica s jednostrukim ili višestrukim prijelomom kralježnice bio je manji za 48% u skupini liječenoj alendronatom s obzirom na placebo (alendronat 3,2% naspram placebo 6,2%). U dvogodišnjem nastavku tih ispitivanja BMD kralježnice i trohantera nastavio je rasti, dok su njegove vrijednosti za vrat bedrene kosti i cijelog tijela ostale očuvane.

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 još 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 naspram 12%, odnosno 3% u bolesnica koje su primale placebo. Incidencije 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) bile su slične u obje ispitivane skupine.

Pedijatrijska populacija

Natrijev alendronat je ispitivan u manjeg broja bolesnika mlađih od 18 godina oboljelih od *osteogenesis imperfecta*. Rezultati nisu dostatni da opravdaju primjenu natrijevog alendronata u pedijatrijskih bolesnika s *osteogenesis imperfecta*.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

U odnosu na intravensku referentnu dozu, prosječna 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 oko 60%.

U zdravih osoba peroralno primijenjeni prednizon (20 mg tri puta na dan 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 pokazala su da se alendronat nakon intravenske primjene u dozi od 1 mg/kg privremeno raspodjeljuje u meka tkiva, a onda naglo preraspodjeljuje u kost ili eliminira mokraćom. Prosječan volumen raspodjele u ljudi u stanju dinamičke ravnoteže, ne uključujući kosti, u ljudi iznosi najmanje 28 litara. Koncentracija alendronata u plazmi nakon peroralne primjene terapijskih doza (<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 [^{14}C] alendronata, približno 50% radioaktivnosti eliminira se mokraćom tijekom 72 sata, dok je u fecesu ustanovljeno malo ili ništa radioaktivnosti. Nakon primjene jednokratne intravenske doze od 10 mg, bubrežni klirens alendronata iznosio je 71 ml/min, a sistemski klirens nije prelazio 200 ml/min. Koncentracija u plazmi pala je za više od 95% unutar šest sati nakon intravenske primjene.

Procjenjuje se da je u čovjeka terminalni poluvijek alendronata dulji od deset godina, što odražava njegovo otpuštanje iz kostura. Alendronat se u štakora ne eliminira kiselinim ni baznim transportnim sustavom bubrega, pa se stoga ne očekuje da bi alendronat u čovjeka interferirao s eliminacijom drugih lijekova koji se eliminiraju putem tog sustava.

Oštećenje funkcije bubrega

Neklinička su ispitivanja pokazala da se alendronat koji se nije odložio u kosti brzo eliminira mokraćom. U životinja nije utvrđeno da dolazi do zasićenja pohrane u kosti nakon dugotrajne primjene kumulativnih intravenskih doza do 35 mg/kg. Iako ne postoje klinički podaci, izgledno je da će, kao i u životinja, eliminacija alendronata putem bubrega biti smanjena u ljudi s oštećenom funkcijom bubrega. Stoga se može očekivati donekle povećano nakupljanje lijeka u kostima u bolesnika 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 kancerogenog potencijala. Ispitivanja na štakorima ukazala su na vezu između liječenja alendronatom tijekom skotnosti i otežanog okota ženki povezanog s hipokalcijemijom. Ispitivanja su također ukazala na povećanu incidenciju nepotpune osifikacije fetusa ženki štakora koje su primale visoke doze lijeka. Nije poznato značenje tih saznanja za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
krospovidon
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

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-922502619

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. studeni 2007.
Datum posljednje obnove odobrenja: 26. veljače 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13. srpnja 2026.