

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Bonap[®] 70 mg, tablete

INN: alendronska kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži:

Ekvivalent 70 mg alendronske kiseline u obliku 91,36 mg natrijum-alendronat trihidrata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat. Jedna tableta sadrži 142,64 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Ovalne tablete, bele do skoro bele boje, sa utisnutom oznakom „AN 70” na jednoj strani i utisnutim simbolom strele na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija postmenopauzalne osteoporoze kod odraslih osoba.

Lek Bonap smanjuje rizik od nastanka vertebralnih i fraktura kuka.

4.2. Doziranje i način primene

Preporučena doza je 1 tableta (70 mg) jednom nedeljno.

Pacijent treba da bude informisan da ukoliko zaboravi da uzme lek, treba da uzme lek sledećeg jutra. Nikako se ne smeju uzeti 2 tablete istog dana, već treba da se vrate na režim uzimanja 1 tablete nedeljno, i to onim danom koji su pacijenti prvobitno izabrali.

Optimalno trajanje terapije osteoporoze bisfosfonatima nije utvrđeno. Potrebu za kontinuiranom terapijom treba periodično procenjivati na osnovu koristi i potencijalnog rizika od primene leka na individualnoj osnovi, posebno posle 5 ili više godina primene.

Stariji pacijenti

U kliničkim studijama nisu utvrđene razlike u pogledu efikasnosti i bezbednosti primene alendronata u odnosu na starosno doba. Zbog toga, nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata.

Primena kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa klirenskom kreatinina većim od 35 mL/min. Alendronat se ne preporučuje kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom ukoliko je klirens kreatinina manji od 35 mL/min, jer ne postoji iskustvo o primeni leka kod ovih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost alendronske kiseline kod dece mlađe od 18 godina nisu utvrđene. Ovaj lek ne treba da se koristi kod dece mlađe od 18 godina. Trenutno dostupni podaci o alendronskoj kiselini kod pedijatrijske populacije su dostupni u odeljku 5.1.

Način primene:

Oralna primena.

Kako postići zadovoljavajuću resorpciju alendronata:

Lek Bonap se mora uzeti sa običnom vodom najmanje 30 minuta pre uzimanja prvog obroka, napitaka ili nekog drugog leka.

Ostali napici (uključujući mineralnu vodu), hrana i neki lekovi će verovatno smanjiti resorpciju alendronata (videti odeljak 4.5).

Da bi se olakšao prolaz leka do želuca i smanjila mogućnost pojave lokalne iritacije/neželjenih dejstava sluzokože jednjaka (videti odeljak 4.4):

- Lek Bonap se mora progutati ujutru nakon ustajanja i popiti ga sa punom čašom vode (ne manje od 200 mL)
- Pacijenti moraju da progutaju celu tabletu leka Bonap. Pacijenti ne smeju da lome ili žvaću tabletu ili da dozvole da se tableta rastvori u ustima zbog rizika od orofaringelanih ulceracija
- Pacijenti ne smeju da legnu sve dok ne pojedu svoj prvi obrok u toku dana, što ne sme biti u kraćem vremenskom intervalu od 30 minuta po uzimanju tablete.
- Pacijenti ne smeju da legnu najmanje 30 minuta nakon uzimanju leka Bonap i dok ne uzmu svoj prvi obrok.
- Lek Bonap se ne sme uzimati uveče pred spavanje ili ujutru pre ustajanja.

Pacijenti treba da uzimaju suplemente kalcijuma i vitamina D ukoliko se adekvatne količine ne unose putem hrane (videti odeljak 4.4).

Alendronska kiselina 70 mg nije ispitivana u terapiji osteoporoze indukovane kortikosteroidima.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Abnormalnosti ezofagusa i drugi faktori koji usporavaju pražnjenje ezofagusa, kao što su ezofagealna striktura ili ahalazija.
- Nemogućnost stajanja ili uspravnog sedenja najmanje 30 minuta.
- Hipokalcemija

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Neželjene reakcije gornjeg dela gastrointestinalnog trakta

Alendronat može izazvati lokalnu iritaciju sluzokože gornjeg dela gastrointestinalnog trakta. S obzirom na to da postoji rizik od pogoršanja postojeće bolesti, potreban je oprez kada se alendronat daje pacijentima sa aktivnim poremećajima gornjih delova gastrointestinalnog trakta, kao što su disfagija, ezofagealna bolest,

gastritis, duodenitis, ulkusna bolest ili kod pacijenata koji su u skorije vreme (u toku prethodne godine) imali neko veće oboljenje gastrointestinalnog trakta poput peptičkog ulkusa, aktivnog gastrointestinalnog krvarenja, ili hirurškog zahvata u gornjem delu gastrointestinalnog trakta osim piloroplastike (videti odeljak 4.3). Kod pacijenata kod kojih je utvrđeno postojanje Barrett-ovog ezofagusa, lekar koji propisuje lek treba da razmotri koristi i potencijalne rizike od primene leka na individualnoj osnovi.

Neželjene reakcije na ezofagusu (u nekim slučajevima teške, koje zahtevaju hospitalizaciju) kao što su ezofagitis, ezofagealni ulkusi ili erozije, u retkim slučajevima praćeni ezofagealnom strikturom, su prijavljeni kod pacijenata na terapiji alendronatom. Lekar treba da obrati pažnju na bilo koji znak ili simptom koji ukazuju na potencijalnu reakciju ezofagusa, a pacijentima treba objasniti da odmah prekinu sa uzimanjem leka Bonapa i obrate se lekaru ukoliko osete simptome ezofagealne iritacije kao što su disfagija, bol u toku gutanja, retrosternalni bol ili prvu pojavu/pogoršanje gorušice (videti odeljak 4.8).

Smatra se da je rizik od nastanka teških neželjenih reakcija na ezofagus veći kod pacijenata koji ne uzimaju alendronsku kiselinu na propisan način i/ili nastavljaju sa uzimanjem tableta i posle nastanka simptoma koji ukazuju na iritaciju ezofagusa. Vrlo je važno da se pacijentu u potpunosti objasni uputstvo o načinu primene leka, kao i da pacijent bude siguran da je razumeo način primene leka (videti odeljak 4.2). Pacijenti treba da budu informisani da se problemi sa ezofagusom mogu povećati ukoliko se ne poštuju ova uputstva.

Iako u toku ekstenzivnih kliničkih ispitivanja nije primećen povećan rizik, bilo je post-marketinških prijava o retkim slučajevima gastričnih i duodenalnih ulceracija, od kojih su neke bile teške i sa komplikacijama (videti odeljak 4.8).

Osteonekroza vilice

Osteonekroza vilice, povezana sa ekstrakcijom zuba i/ili sa lokalnom infekcijom (uključujući osteomijelitis), se javlja kod pacijenata na terapijskim režimima za karcinome, uključujući primarno intravensku primenu bisfosfonata. Mnogi od ovih pacijenata su takođe primali hemioterapiju i kortikosteroide. Osteonekroza vilice je takođe prijavljena kod pacijenata sa osteoporozom koji su bili na terapiji oralnim bisfosfonatima.

Sledeće faktore rizika treba razmotriti kada se procenjuje pojedinačni rizik od razvoja osteonekroze vilice:

- potentnost bisfosfonata (najveća kod zoledronske kiseline), način primene (videti prethodno) i kumulativne doze,
- maligno oboljenje, hemioterapija, radioterapija, kortikosteroidi, inhibitori angiogeneze, pušenje
- oboljenje zuba u anamnezi, loša oralna higijena, periodontalne bolesti, invazivne dentalne procedure i loše rubno zaptivanje zubnih proteza

Stomatološki pregled uključujući i redovnu stomatološku preventivu, treba razmotriti pre terapije oralnim bisfosfonatima kod pacijenta sa lošim dentalnim stanjem.

Tokom terapije, ovi pacijenti treba da izbegavaju invazivne stomatološke procedure ukoliko je to moguće. Kod pacijenata kod kojih se razvije osteonekroza vilice tokom terapije bisfosfonatima, dentalna hirurgija može dovesti do egzacerbacije stanja. Kod pacijenata kod kojih su potrebne stomatološke intervencije, ne postoje podaci koji mogu da potvrde da li prekid terapije bisfosfonatima smanjuje rizik osteonekroze vilice. Klinička procena ordinirajućeg lekara treba da bude odlučujuća u donošenju odluke o načinu lečenja svakog pacijenta ponaosob zasnovana na individualnoj proceni koristi i rizika.

Tokom terapije bisfosfonatima, sve pacijente treba podsticati da održavaju dobru oralnu higijenu, idu na redovne stomatološke preglede i prijave bilo koji simptom u usnoj šupljini kao što je: klaćenje zuba, bol ili otok.

Osteonekroza spoljašnjeg slušnog kanala

Osteonekroza spoljašnjeg slušnog kanala zabeležena prilikom primene bisfosfonata, uglavnom se povezuje sa dugotrajnom terapijom. Mogući faktori rizika za nastanak osteonekroze spoljašnjeg slušnog kanala uključuju primena steroida i hemioterapija i/ili lokalne faktore rizika poput infekcije ili traume. Mogućnost

osteonekroze spoljašnjeg slušnog kanala bi trebalo razmotriti kod pacijenata koji primaju bisfosfonate, a koji imaju simptome koji zahvataju uho kao što su bol ili sekret ili hronične infekcije uha.

Mišićnoskeletni bolovi

Bolovi u kostima, zglobovima i/ili mišićima su prijavljeni kod pacijenata koji su uzimali bisfosfonate. Tokom post-marketingškog praćenja, ovi simptomi su retko bili izraženi i/ili onesposobljavajući (videti odeljak 4.8). Vreme nastanka simptoma variralo je od jednog dana do nekoliko meseci od početka terapije. Kod većine pacijenata je došlo do smanjenja simptoma po prestanku terapije. Kod jednog dela pacijenata je došlo do ponovne pojave simptoma pri ponovnom uvođenju istog leka ili drugog iz grupe bisfosfonata.

Atipični prelomi femura

Atipični subtrohanterni prelomi i prelomi dijafize femura prijavljeni su kod pacijenata na terapiji bisfosfonatima, primarno kod onih koji su bili na dugotrajnoj terapiji osteoporoze. Ove poprečne ili kratke kose frakture se mogu javiti bilo gde na femuru, počev od predela ispod malog trohantera pa sve do suprakondilarnog dela. Ove frakture nastaju kao posledica dejstva minimalnih trauma ili bez njih, a neki pacijenti osećaju bol u butini ili preponi, često u vezi sa radiografskim svojstvima stres fraktura, nekoliko nedelja ili meseci pre nego što dođe do kompletne frakture femura. Frakture su često obostrane; zbog toga kontralateralni femur treba pregledati kod pacijenata na terapiji bisfosfonatima koji su zadobili prelom dijafize femura. Otežano zarastanje ovih fraktura je takođe prijavljeno. Treba razmotriti prekid terapije bisfosfonatima kod pacijenata kod kojih je suspektna atipična fraktura femura u toku trajanja kliničke procene, a na osnovu individualne procene koristi i rizika. Tokom terapije bisfosfonatima pacijente treba savetovati da prijave bilo koji bol u butini, kuku ili preponama a svakog pacijenta sa ovim simptomima treba pregledati na postojanje nekompletnog preloma femura.

Oštećenje funkcije bubrega

Alendronat se ne preporučuje pacijentima sa oštećenom bubrežnom funkcijom ukoliko je klirens kreatinina manji od 35 mL/min (videti odeljak 4.2).

Koštani i mineralni metabolizam

Treba razmotriti i druge uzroke osteoporoze osim deficijencije estrogena i starenja.

Hipokalcemija se mora korigovati pre početka terapije alendronatom (videti odeljak 4.3). Drugi poremećaji metabolizma minerala (kao što su deficijencija vitamina D i hipoparatiroidizam) treba takođe da budu efikasno terapijski zbrinuti. Kod pacijenata sa ovim stanjima, kalcijum u serumu i simptomi hipokalcemije treba da budu praćeni u toku terapije alendronatom.

Zbog pozitivnih dejstava alendronata na povećanje mineralizacije kosti, može doći do smanjenja serumskog kalcijuma i fosfata naročito kod pacijenata koji uzimaju glikokortikoide, kod kojih resorpcija kalcijuma može biti smanjena. Ove promene su obično blage i asimptomatske. Međutim, u retkim slučajevima je prijavljena simptomatska hipokalcemija, koja je u nekim slučajevima bila teška a često se javljala kod pacijenata sa predisponirajućim stanjima (npr. hipoparatiroidizam, nedostatak vitamina D i malapsorpcija kalcijuma).

Obezbeđivanje odgovarajućeg unosa kalcijuma i vitamina D naročito je važno kod pacijenata na terapiji glukokortikoidima.

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ukoliko se uzimaju istovremeno, verovatno je da će hrana i napici (uključujući i mineralnu vodu), suplementi kalcijuma, antacidi i neki lekovi koji se uzimaju per os, uticati na resorpciju alendronata. Zbog toga pacijenti moraju da sačekaju najmanje 30 minuta posle uzimanja leka Bonap pre nego što uzmu bilo koji drugi lek peroralnim putem (videti poglavlja 4.2 i 5.2).

Ne očekuju se druge klinički značajne interakcije sa lekovima. Određen broj pacijentkinja u toku kliničkih ispitivanja je dobijao estrogen (intravaginalno, transdermalno ili oralno) istovremeno sa alendronatom. Nije bilo pojave neželjenih dejstava koji bi se mogli dovesti u vezu sa njihovom kombinovanom primenom. S obzirom na to da je primena NSAIL udružena sa gastrointestinalnom iritacijom, potreban je oprez pri istovremenoj primeni sa alendronatom.

Iako nisu sprovedene specifične studije interakcija, u kliničkim studijama alendronat je primenjivan istovremeno sa drugim brojnim često propisivanim lekovima bez dokaza o klinički štetnim interakcijama.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primeni alendronata kod trudnica. Studije na životinjama ukazuju na reproduktivnu toksičnost. Kod trudnih ženki pacova, alendronat je izazvao distociju uzrokovanu hipokalcemijom (videti odeljak 5.3).

Alendronat ne treba primenjivati tokom trudnoće.

Dojenje

Ne zna se da li se alendronat ili njegovi metaboliti izlučuje u majčino mleko. Rizik za novorođenče/odojče se ne može isključiti. Alendronat ne treba primenjivati kod žena koje doje.

Plodnost

Bisfosfonati se ugrađuju u koštani matriks, odakle se postepeno oslobađaju tokom perioda od nekoliko godina. Količina bisfosfonata koja se ugrađuje u kosti odraslih osoba, pa tako i količina koja se može ponovno vratiti u sistemsku cirkulaciju, direktno zavisi od primenjene doze i dužine primene bisfosfonata (videti deo 5.2). Nema podatka o riziku za fetus kod ljudi. Međutim, postoji teoretski rizik od oštećenja kod fetusa, pretežno oštećenja skeleta, kod žena koje zatrudne nakon završenog lečenja bisfosfonatima. Nije ispitan uticaj varijabli kao što su vreme od prestanka lečenja do začeća, vrsta primenjenog bisfosfonata i način primene (intravenska nasuprot peroralne primene) na razvoj rizika.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Bonap nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Kod pacijenata se mogu javiti određene neželjene reakcije (kao npr. zamućenje vida, vrtoglavica i izražen bol u mišićima ili zglobovima (videti odeljak 4.8)) koje mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U toku jednogodišnje studije kod žena u postmenopauzi sa osteoporozom ukupni sigurnosni profil za alendronat tablete, 70 mg namenjene za uzimanje jednom nedeljno (n=519) i alendronat tablete, 10 mg namenjene za uzimanje jednom dnevno (n=370) bio je sličan.

U toku dve trogodišnje studije potpuno identičnog dizajna, kod žena u postmenopauzi (alendronat 10 mg: n=196; placebo: n=397) ukupan bezbednosni profil za alendronat 10 mg/dan i placebo su bili istovetni.

Neželjena dejstva prijavljena od strane ispitivača kao moguće, verovatno ili definitivno povezani sa lekom, su predstavljani u nastavku, ukoliko su se javili u $\geq 1\%$ u bilo kojoj od ispitivanih grupa u toku

jednogodišnje studije, ili u $\geq 1\%$ pacijenata koji su bili na terapiji alendronatom u dozi od 10 mg na dan i uz incidenciju veću u odnosu na pacijente na placebo u trogodišnjim studijama:

	1 godišnja studija		3-godišnje studije	
	Alendronat 70 mg/nedeljno (n = 519) %	Alendronat 10 mg/dan (n = 370) %	Alendronat 10 mg/dan (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>				
Abdominalni bol	3,7	3,0	6,6	4,8
Dispepsija	2,7	2,2	3,6	3,5
Regurgitacija kiselog sadržaja	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 ezofagusa	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Poremećaji mišićno –skeletnog i vezivnog tkiva</i>				
Mišićno-skeletni (kosti, mišići, zglobovi) bol	2,9	3,2	4,1	2,5
Mišićni grčevi	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>				
Glavobolja	0,4	0,3	2,6	1,5

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije su takođe prijavljivane u toku kliničkih ispitivanja i/ili postmarketinške primene:

Neželjene reakcije rangirane prema organskom sistemu i učestalosti javljanja mogu biti: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$) i veoma retko ($< 1/10000$ uključujući i izolovane slučajeve).

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	Retko	reakcije preosetljivosti uključujući urtikariju i angioedem
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Retko	simptomatska hipokalcemija, često povezana sa predisponirajućim stanjima [§]
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Često Povremeno	glavobolja, nesvestica† disgeuzija†

Poremećaji oka	Povremeno	zapaljenje oka (uveitis, skleritis, episkleritis)
Poremećaji uha i labirinta	Često	vertigo†
	Veoma retko	osteonekroza spoljašnjeg slušnog kanala (neželjena reakcija grupe bisfosfonata)
Gastrointestinalni poremećaji	Često	abdominalni bol, dispepsija, konstipacija, dijareja, flatulencija, ulkusi ezofagusa*, disfagija*, abdominalna distenzija, regurgitacija kiselog sadržaja
	Povremeno	mučnina, povraćanje, gastritis, ezofagitis*, ezofagealne erozije*, melena†
	Retko	ezofagealne strikture*, orofaringealne ulceracije*(perforacija, ulkus i krvarenje u gornjem delu gastrointestinalnog trakta§)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	alopecija†, pruritus†
	Povremeno	osip, eritem
	Retko	fotosenzitivnost sa osipom, teške kožne reakcije uključujući <i>Stevens-Johnsonov</i> sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu‡
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Vrlo često	mišićno-koštani bol (kosti, mišići, zglobovi) koji je nekada težak†§
	Često	oticanje zglobova†
	Retko	osteonekroza vilice‡§ ; atipični subtrohanterni prelomi i prelomi dijafize femura (neželjene reakcije grupe bisfosfonata)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	astenija†, periferni edem†
	Povremeno	prolazni simptomi koji liče na simptome akutne faze (mijalgija, malaksalost, i u retkim slučajevima povišena telesna temperatura) obično povezani sa početkom terapije†.
<p>§ Videti odeljak 4.4. †Učestalost tokom kliničkih studija je bila slična u grupi koja je primala lek i u placebo grupi. *Videti odeljke 4.2 i 4.4. ‡Ovaj neželjena reakcija je registrovana kroz post-marketinško praćenje. Retka učestalost je procenjena na osnovu relevantnih kliničkih studija.</p>		

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Hipokalcemija, hipofosfatemija i neželjene reakcije u gornjem delu gastrointestinalnog trakta kao što su nelagodnost u želucu, osećaj pečenja u želucu, ezofagitis, gastritis ili ulkus se mogu javiti kao posledica oralnog predoziranja.

Nema specifične informacije u vezi predoziranja alendronatom. Mleko ili antacide treba dati u cilju vezivanja alendronata. Da bi se izbegao rizik od ezofagealne iritacije, ne treba izazivati povraćanje a pacijent treba da ostane u potpuno uspravnom položaju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi u terapiji oboljenja kostiju, bisfosfonati.

ATC šifra: M05BA04

Mehanizam dejstva

Aktivna supstanca alendronat-natrijum, trihidrat, je bisfosfonat koji inhibira osteoklastičnu resorpciju kosti bez direktnog efekta na stvaranje kosti. Prekliničke studije su pokazale da se alendronat preferentno nalazi na mestima aktivne resorpcije. Aktivnost osteoklasta je inhibirana, ali bez uticaja na proces regrutovanja i vezivanja osteoklasta. Kost stvorena u toku terapije alendronatom je uobičajenog kvaliteta.

Klinička efikasnost i bezbednost

Terapija postmenopauzalne osteoporoze

Osteoporoza je definisana kao mineralna koštana gustina kičme ili kuka koja je manja za 2,5 standardne devijacije u odnosu na prosečnu vrednost za normalnu mladu populaciju ili kao prethodni prelom zadobijen na malu traumu, nezavisno od mineralne koštane gustine.

Terapijska ekvivalentnost 70 mg alendronata primenjenog jednom nedeljno (n=519) i alendronata 10 mg na dan (n=370) pokazana je u jednogodišnjoj multicentričnoj studiji kod post-menopauzalnih žena sa osteoporozom. Srednje povećanje početnih vrednosti mineralne koštane gustine kosti u lumbalnom delu kičme posle 1 godine je bilo 5,1% (95% interval poverenja: 4,8; 5,4%) u grupi koja je dobijala 70 mg jednom nedeljno i 5,4% (95% interval poverenja: 5,0; 5,8%) u grupi koja je dobijala 10 mg/dan. Prosečno povećanje mineralne koštane gustine u grupi koja dobijala 70 mg jednom nedeljno i grupi koja je dobijala 10 mg/dan je bilo 2,3% i 2,9% u predelu vrata femura i 2,9%, tj. 3,1% u celom kuku. Dve ispitivane grupe su takođe bile slične po pitanju povećanja mineralne koštane gustine u drugim delovima skeleta.

Efekti alendronata na koštanu gustinu i incidenciju fraktura kod žena u postmenopauzi je ispitivana u dve studije inicijalne efikasnosti identičnog dizajna (n=994), i u toku *Fracture Intervention Trial* studije (FIT: n=6459).

U inicijalnim studijama efikasnosti, povećanje mineralne koštane gustine u toku terapije alendronatom 10 mg/dan, u odnosu na placebo, posle 3 godine iznosilo je 8,8%; 5,9% i 7,8% u predelu kičmenog stuba, vrata femura i trohantera. Ukupna mineralna koštana gustina skeleta takođe je značajno povećana. Kod pacijenata lečenih alendronatom, došlo je do smanjenja odnosa vertebralnih fraktura za 48% (alendronat 3,2% u odnosu na placebo 6,2%) kod onih pacijenata koji su imali jedan ili više vertebralnih preloma u poređenju sa onima lečenih placebom. U toku dvogodišnje ekstenzije ovih studija mineralna koštana gustina u predelu kičmenog stuba i trohantera je nastavila da se povećava, dok se mineralna koštana gustina u predelu vrata femura i celokupnog skeleta održavala.

FIT studija obuhvatila je dve placebo-kontrolisane studije u kojima je alendronat primenjivan dnevno (5 mg/dan u toku 2 godine i 10 mg/dan u toku naredne 1 ili 2 godine).

- FIT 1: Trogodišnja studija na 2027 pacijenata koji su imali najmanje jednu vertebralnu (kompresionu) frakturu pre početka studije. U ovoj studiji alendronat je smanjio incidenciju ≥ 1 nove vertebralne frakture za 47% (alendronat 7,9% u odnosu na placebo 15,0%). Takođe, pokazano je statistički značajno smanjenje incidencije preloma kuka (1,1% u odnosu na 2,2%, smanjenje za 51%).
- FIT 2: Četvorogodišnja studija na 4332 pacijenta koji su imali malu koštanu masu ali nisu imali vertebralnu frakturu na početku studije. U ovoj studiji, značajna razlika primećena je u podgrupi žena sa osteoporozom (37% ukupne populacije, koja je ispunila kriterijume za definiciju osteoporoze) u incidenciji fraktura kuka (alendronat 1,0% u odnosu na placebo 2,2%, smanjenje za 56%) i u incidenciji ≥ 1 vertebralne frakture (2,9% u odnosu na 5,8%, smanjenje od 50%).

Nalazi laboratorijskih analiza

Tokom kliničkih studija je primećeno asimptomatsko, blago i prolazno smanjenje koncentracije kalcijuma i fosfata u serumu kod približno 18, tj. 10% pacijenata, koji su dobijali 10 mg/dan alendronata u poređenju sa približno 12, tj. 3% onih koji su bili na placebo. Međutim, incidencija smanjenja serumskog kalcijuma na $< 8,0$ mg/dL (2,0 mmol/L) i serumskog fosfata na $\leq 2,0$ mg/dL (0,65 mmol/L) su bile slične u obe terapijske grupe.

Pedijatrijski pacijenti

Primena alendronat natrijuma je proučavana kod malog broja pacijenata sa osteogenesis imperfecta mlađih od 18 godina. Rezultati su nedovoljni da opravdaju primenu alendronat natrijuma kod dece sa dijagnozom osteogenesis imperfecta.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

U odnosu na intravensku referentnu dozu, srednja oralna bioraspoloživost alendronata kod žena je bila 0,64% za doze od 5 mg do 70 mg primenjene natašte dva sata pre standardizovanog doručka. Kada je alendronat davan jedan ili pola sata pre standardizovanog doručka, bioraspoloživost sa smanjila na približno 0,46%, odnosno približno 0,39%. U studijama osteoporoze, alendronat je bio efikasan kada je davan najmanje 30 minuta pre prvog obroka ili pića u toku dana.

Bioraspoloživost je bila zanemarljiva nezavisno od toga da li je alendronat primenjivan u toku ili najviše do dva sata posle standardizovanog doručka. Istovremena primena alendronata uz kafu ili sok od pomorandže je smanjivala bioraspoloživost za približno 60%.

Kod zdravih osoba, oralno primenjeni prednizolon (20 mg tri puta na dan u toku 5 dana) nije doveo do klinički značajne promene bioraspoloživosti alendronata (srednje povećanje u rasponu od 20% do 44%).

Distribucija

Studije na pacovima su pokazale da se alendronat prolazno distribuira u meka tkiva posle 1 mg/kg intravenske primene, ali se zatim brzo redistribuira u kosti ili eliminiše putem urina. Srednji volumen distribucije kod ljudi, kada se postigne ravnotežna koncentracija, izuzev u kostima, je najmanje 28 litara kod ljudi. Koncentracije leka u plazmi po uzimanju terapijskih oralnih doza su suviše male za analitičku detekciju (<5 ng/ mL). Vezivanje za proteine plazme je približno 78%.

Biotransformacija

Nema podataka da se alendronat metaboliše kod životinja ili ljudi.

Eliminacija

Posle pojedinačne i.v. doze [¹⁴C] alendronata, približno 50% detektovane radioaktivnosti izlučeno je urinom u toku 72 sata, dok je malo ili nimalo radioaktivnosti detektovano u fecesu. Posle pojedinačne intravenske doze od 10 mg, renalni klirens alendronata iznosio je 71 mL/min, a sistemski klirens nije prelazio 200 mL/min. Koncentracije u plazmi su opale za više od 95% u toku 6 sati posle intravenske primene. Procenjeno je da terminalno poluvreme eliminacije kod ljudi iznosi više od 10 godina, što odražava otpuštanje alendronata iz kosti. Alendronat se ne eliminiše preko kiselog ili baznog transportnog sistema bubrega kod pacova, i zato se pretpostavlja da ne interferira sa ekskrecijom drugih lekova putem ovih sistema kod ljudi.

Oštećenje funkcije bubrega: Pretkliničke studije pokazuju da se frakcija leka koja se ne taloži u kostima brzo eliminiše putem urina. Nema dokaza o saturaciji procesa preuzimanja u kosti posle dugotrajne primene kumulativnim intravenskim dozama do 35 mg/kg kod životinja. Iako nema raspoloživih kliničkih informacija, verovatno je da će, kao i kod životinja, tako i kod ljudi, eliminacija alendronata preko bubrega biti smanjena kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Prema tome, nešto veća akumulacija alendronata u kostima se može očekivati kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (videti odeljak 4.2).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne pokazuju poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih studija koje se odnose na farmakološka ispitivanja bezbednosti, toksičnost ponovljenih doza, genotoksičnost i kancerogenog potencijala. Studije na ženama pacova su pokazale da je terapija alendronatom za vreme trudnoće bila udružena sa distocijom za vreme porođaja, što je bilo povezano sa hipokalcemijom. Studije u toku kojih su pacovi dobijali visoke doze alendronata su pokazale povećanu incidenciju nekompletnog procesa formiranja kostiju kod fetusa. Značaj ove pojave za ljude je nepoznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Celuloza, mikrokristalna;
- Laktoza, monohidrat;
- Kroskarmeloza-natrijum;
- Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PE/PVDC-aluminijumski blister koji sadrži 4 tablete.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 blister sa 4 tablete i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC

Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03231-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 15.12.2008

Datum poslednje obnove dozvole: 11.06.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2019.