SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Alefoss®, 70 mg, tablete

INN: alendronska kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 70 mg alendronske kiseline u obliku natrijum-alendronat, trihidrata

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: sorbitol.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete.
Cilindrične, bele tablete sa podeonom linijom na jednoj strani.
Podeona linija nije namenjena za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija osteoporoze u postmenopauzi.
Lek Alefoss smanjuje rizik od nastanka preloma kičmenih pršljenova i preloma 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 ga uzme sledećeg jutra. Nikako se ne smeju uzeti dve tablete istog dana, već treba da se vrate na režim uzimanja tablete nedeljno i to onim danom koji su pacijenti prvobitno izabrali.
Optimalno trajanje terapije bisfosfonatima za lečenje osteoporoze 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 pacijenati:
U kliničkim studijama nije uočena razlika vezana za godine starosti kada su u pitanju bezbednost ili efikasnost alendronata. Zbog toga nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega
Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa glomerularnom filtracijom većom od 35 mL/min. Upotreba alendronata se ne preporučuje kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega kod kojih je brzina glomerularne filtracije manja od 35 mL/min. Usled nedostatka iskustva sa ovim pacijentima.

Pedijatrijska populacija

Upotreba alendronata se ne preporučuje kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti. Ovaj lek se ne sme propisivati deci mlađoj od 18 godina. Trenutno dostupni podaci o alendronskoj kiselini kod pedijatrijske populacije dostupni su u odeljku 5.1.

Način upotrebe:
Oralna upotreba

Kako postići zadovoljavajuću resorpciju alendronata:
Lek Alefoss mora da se uzima samo sa običnom vodom najmanje 30 minuta pre uzimanja prvog dnevnog obroka, napitka 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 i nadražaja slizokože jednjaka ili pojave neželjenih reakcija (videti odeljak 4.4):

- Lek Alefoss se mora uzeti ujutru, nakon ustajanja i popiti sa punom čašom obične vode (količina vode ne sme biti manja od 200 mL).
- Pacijenti moraju da progatuju celu tabletu leka Alefoss. Tableta ne sme da se drobi niti žvaće, niti sme da se rastapa u ustima pre gutanja zbog rizika od nastanka orofaringealnih ulceracija.
- Pacijent ne sme da legne sve dok ne pojede svoj prvi dnevni obrok, što ne sme biti u kraćem vremenskom intervalu od 30 minuta po uzimanju leka.
- Pacijent ne sme da legne najmanje 30 minuta nakon uzimanja leka Alefoss.
- Lek Alefoss ne sme da se uzima uveče pre spavanja ili ujutru pre ustajanja.

Pacijenti treba da uzimaju suplemente kalcijuma i vitamina D ukoliko se adekvatna količina kalcijuma ne unosi hranom (videti odeljak 4.4).

Lek Alefoss 70 mg nije ispitivan u lečenju osteoporoze uzorkovane uzimanjem glukokortikoida.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na alendronat ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Promene na ezofagusu i drugi faktori koji mogu da uspore pražnjenje ezofagusa, kao što je ezofagealna striktura ili ahalazija.
- Nemogućnost da se ostane u stojećem položaju ili u položaju uspravnog sedenja najmanje 30 minuta.
- Hipokalcemija.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Neželjene reakcije gornjeg dela gastrointestinalnog trakta
Alendronat može da izazove lokalnu iritaciju sluzokože gornjeg dela gastrointestinalnog trakta. Zbog toga što postoji mogućnost pogoršanja postojeće bolesti, treba biti obazriv kada se alendronat daje pacijentima koji imaju aktivna oboljenja gornjeg dela gastrointestinalnog trakta, kao što su disfagija, oboljenje jednjaka, gastritis, duodenitis, ulkusi, ili pacijentima koji su u skorije vreme (u toku prethodne godine) imali neko ozbiljnije 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 sa Baretovim ezofagusom lekari bi trebalo da procene na individualnom nivou korist i potencijalni rizik od primene alendronata.

Neželjene reakcije na jednjaku (koje su ponekad teške i zahtevaju hospitalizaciju pacijenta), poput ezofagitisa, ezofagealne ulceracije i ezofagealnih erozija, a koje su retko praćene strikturom jednjaka, zabeležene su kod pacijenata koji su primali alendronat. Zbog toga lekari moraju da obrate pažnju ukoliko se pojave bilo kakvi znaci ili simptomi ovakvih reakcija, a pacijentima se mora reći da prestanu sa uzimanjem alendronata i da potraže pomoć lekara ukoliko dobiju simptome iritacije jednjaka poput disfagije, bola

prilikom gutanja ili retrosternalnog bola ili gorušice, bilo novonastale ili pogoršanja postojeće.(videti odeljak 4.8).

Smatra se da je rizik od nastanka teških neželjenih reakcija na ezofagus izgleda veći kod pacijenata koji ne uzimaju alendronat na pravilan način i/ili koji nastavljaju sa uzimanjem alendronata i nakon pojave simptoma koji ukazuju na to da je došlo do iritacije ezofagusa. Veoma je važno da se pacijentu daju potpuna i detaljna uputstva o tome kako se dozira i primenjuje ovaj lek i da pacijent u potpunosti shvati ta uputstva (videti odeljak 4.2). Pacijenti treba da budu informisani da se problem sa ezofagusom može povećati ukoliko se ne poštuju ova uputstva.

Iako u opsežnim kliničkim ispitivanjima sa alendronatom nije došlo do povećanja rizika od pojave gastričnog i duodenalnog ulkusa, ipak su, nakon stavljanja leka u promet, retko zabeležene ove neželjene reakcije, dok su neke od njih čak bile i 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 kancer, uključujući primarno intravensku primenu bifosfonata. 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 je potrebno uzeti u obzir prilikom evaluacije individualne opasnosti od razvoja osteonekroze vilice:
• Potentnost bisfosfonata (najveća je kod zolendronske kiseline), način primene (videti prethodno) i kumulativne doze
• Maligno oboljenje, hemioterapija, radioterapija, kortikosteroidi, pušenje
• Oboljenje zuba u anamnezi, loša oralna higijena, periodontalne bolesti, invazivne dentalne procedure kao i loše rubno zatvaranje zubnih proteza.

Potrebno je sprovesti stomatološki pregled uključujući i redovnu stomatološku preventivu, treba razmotriti pre terapije oralnim bisfosfonatima kod pacijenata sa lošim dentalnim statusom.

Tokom terapije, ovi pacijenti treba da izbegavaju invazivne stomatološke procedure ukoliko je to moguće. Kod pacijenata kod kojih se razvije osteonekroza vilice u toku terapije bisfosfonatima, stomatološka hirurška intervencija može još više da pogorša njihovo stanje. Za pacijente koji ipak moraju da se podvrgnu stomatološkom hirurškom zahvatu ne postoje raspoloživi podaci da li bi prestanak uzimanja bisfosfonata smanjio rizik za pojavu osteonekroze vilice. Plan lečenja svakog pacijenta mora da se zasniva na dobroj kliničkoj proceni lekara koji leči datog pacijenta, a na osnovu odnosa rizika i koristi za svakog pacijenta posebno.

Dok su na terapiji bisfosfonatima, potrebno je podsticati pacijente da održavaju dobru oralnu higijenu, da idu redovno na rutinske stomatološke preglede i da prijave bilo koji simptom u usnoj duplji kao što je klaćenje zuba, bol ili otok.

Osteonekroza spoljašnjeg slušnog kanala:
Osteonekroza spoljašnjeg slušnog kanala je prijavljena kod pacijenata na terapiji bifosfonatima koja se uglavnom povezuje sa primenom dugotrajne terapije. Potencijalni faktori rizika za pojavu osteonekroze su upotreba steroida i hemioterapije i/ili lokalne faktore rizika kao što su trauma ili infekcija. Mogućnost pojave osteonekroze spoljašnjeg slušnog kanala treba razmotriti kod pacijenata koji su na terapiji bifosfonatima i kod kojih su prisutni simptomi kao što su bol ili curenje iz uveta ili hronične infekcije uha.

Mišićnoskeletni bolovi:
Kod pacijenata koji su uzimali bisfosfonate zabeleženi su slučajevi bola u kostima, zglobovima i/ili mišićima. U postmarketinškom praćenju ovi simptomi su retko bili ozbiljni i/ili dovodili do onesposobljenosti pacijenta (videti odeljak 4.8). Vreme koje je proteklo do pojave simptoma variralo je i kretalo se u opsegu od jednog dana do nekoliko meseci nakon početka terapije. Kod većine pacijenata došlo

je do povlačenja simptoma nakon obustavljanja terapije. Kod drugih je došlo do ponovne pojave simptoma pri ponovnom uvođenju istog leka ili drugog iz grupe bisfosfonata.

Atipične frakture femura:
Atipične frakture subtrohantera i tela femura prijavljene su tokom terapije bisfosfonatima primarno kod pacijenata koji su bili na dugoročnoj terapiji osteoporoze. Ove poprečne i kratke kose frakture mogu se pojaviti bilo gde na femuru i to odmah ispod manjeg trohantera i tik uz suprakondilarno ispupčenje. Ove frakture se mogu javiti nakon minimalne ili nikakve traume, često praćene kod nekih pacijenata sa bolom u butinama ili preponama, često u vezi sa radiografskim svojstvima stres fraktura, nekoliko nedelja ili meseci pre nego što dođe do kompletne frakture femura. Frakture su obično obostrane i zbog toga je neophodan kontralateralni pregled femura kod pacijenata koji su na terapiji bisfosfonatima a koji su zadobili prelom femura. Takođe je zabeleženo da ove frakture teško zarastaju. Preporučuje se da se kod pacijenata sa atipičnim prelomom femura prekine terapija bisfosfonatima, dok se ne izvrši procena pacijenta na osnovu odnosa rizika i koristi za svakog pacijenta posebno.

Tokom terapije bisfosfonatima pacijentima se savetuje da prijave bilo koji bol u butinama, kukovima ili preponama i svaki pacijent kod koga se manifestuju ovakvi simptomi treba biti pregledan u cilju dijagnostikovanja nepotpunih fraktura femura.

Atipične frakture drugih kostiju
Kod pacijenata koji su dugo bili na terapiji bisfosfonatima prijavljeni su atipični prelomi dugih kostiju, kao što su ulna i tibija. Kao i kod netipičnih preloma femura, ti prelomi nastaju nakon minimalne ili čak bez bilo kakve traume a kod nekih pacijenata javlja se prodromalna bol pre nego što se razvije klinička slika potpunog preloma. Prelomi ulne mogu biti povezani sa repetitivnim stresnim opterećenjem usled dugotrajne upotrebe pomagala za hodanje.

Oštećenje funkcije bubrega
Alendronat se ne preporučuje pacijentima sa oštećenom funkcijom bubrega kod kojih je brzina glomerularne filtracije manja od 35 mL/min (videti odeljak 4.2).

Metabolizam kostiju i minerala
Treba uzeti u obzir i druge razloge za pojavu osteoporoze osim deficijencije estrogena i starosnog doba.
Hipokalcemija mora biti korigovana pre započinjanja terapije alendronatom (videti odeljak 4.3). Drugi poremećaji koji utiču na metabolizam minerala (poput deficijencije vitamina D i hipoparatiroidizma) takođe treba da budu efikasno terapijski zbrinuti. Kod pacijenata sa ovim stanjima, koncentracija kalcijuma u serumu i simptomi hipokalcemije treba da budu praćeni u toku terapije alendronatom.
Zbog pozitivnih efekata alendronata na povećanje vrednosti minerala u kostima, može doći do smanjenja koncentracije kalcijuma i fosfata u serumu, naročito kod pacijenata koji su na terapiji glukokortikoidima i kod kojih postoji smanjena resorpcija kalcijuma. Ove promene su obično blage i asimptomatske. Međutim, u nekim slučajevima je prijavljena simptomatska hipokalcemija koja je u nekim slučajevima bila teška a često se javljala kod pacijenata sa predisponirajućim stanjima (npr. hipoparatiroidizam, deficijencija vitamina D i malapsorpcija kalcijuma).

Posebno je važno da se obezbedi unos dovoljnih količina kalcijuma i vitamina D kod pacijenata koji su na terapiji glukokortikoidima.

Pacijentima treba reći da, ako propuste da uzmu redovnu dozu leka Alefoss, treba da uzmu jednu tabletu sledećeg jutra kada se sete da su zaboravili da uzmu lek. Ne smeju uzeti dve tablete u istom danu već treba da se vrate na režim doziranja od jedne tablete jednom nedeljno kao što je u početku određeno, a na dan koji sami odaberu.

Pomoćne supstance:
Lek sadrži sorbitol. Treba uzeti u obzir aditivno dejstvo istovremeno primenjenih lekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) i unos sorbitola (ili fruktoze) ishranom.

Sadržaj sorbitola u lekovima za oralnu primenu može uticati na bioraspoloživost drugih lekova za oralnu primenu koji se primenjuju istovremeno.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ukoliko se bisfosfonati uzimaju istovremeno sa hranom i napicima (uključujući i mineralnu vodu), suplementi kalcijuma, antacidi i neki oralni lekovi, mogu da utiču na resorpciju alendronata. Zbog toga, pacijenti moraju, nakon uzimanja alendronata, da sačekaju najmanje 30 minuta pre nego što uzmu neki drugi lek oralnim putem (videti odeljke 4.2 i 5.2).
Ne očekuju se nikakve druge klinički značajne interakcije sa drugim lekovima. Određen broj pacijentkinja u toku kliničkog ispitivanja je dobijao estrogen (intravaginalno, transdermalno ili oralno) u toku terapije alendronatom. Nisu uočene nikakve neželjene reakcije koje bi se mogle dovesti u vezu sa njihovom kombinovanom primenom.

S obzirom na to da je primena NSAIL udružena sa gastrointestinalnom iritacijom, potreban je dodatni oprez pri istovremenoj primeni sa alendronatom.

Mada nisu sprovedene specifične studije interakcija u kliničkim studijama, alendronat je upotrebljavan istovremeno sa širokim opsegom lekova koji se uobičajeno propisuju a da pri tome nije uočena pojava interakcija koje bi bile od kliničkog značaja.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema dovoljno podataka o primeni alendronata kod trudnica. Studije na životinjama ukazuju na reproduktivnu toksičnost. Kod skotnih ženki pacova, primena alendronata je izazvala 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:
Bifosfonati se ugrađuju u koštani matriks, odakle se postepeno oslobađaju tokom perioda od nekoliko godinama. Količina bifosfonata koja se ugrađuje u kosti odraslih osoba, pa tako i količina koja se može ponovo vratiti u sistemsku cirkulaciju, direktno zavisi od primenjene doze i dužine primene bisfosfonata (videti odeljak 5.2). Nema podataka o riziku koji bifosfonati mogu da imaju na plod kod ljudi. Ipak, postoji teorijski rizik od oštećenja ploda, 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 (intravenski u odnosu na oralni način primene) na razvoj rizika.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Alefoss nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.
Međutim, kod pacijenata se mogu javiti određeni simptomi kao što su zamućenje vida, vrtoglavica, jak bol u kostima i mišićima (videte odeljak 4.8) koji mogu uticati na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila
U toku jednogodišnje studije kod žena u postmenopauzi sa osteoporozom, ukupan sigurnosni profil neželjenih efekata za aledronat tablete jednom nedeljno (n=519) i alendronat 10 mg dnevno (n=370) je bio sličan. U toku dve trogodišnje studije potpuno identičnog dizajna, kod žena u postmenopauzalnom periodu

(alendronat 10 mg: n=196; placebo: n=397) ukupni bezbednosni profil za alendronat 10 mg/dan i placebo su bili slični.

Neželjeni efekti prijavljeni od strane ispitivača kao mogući, verovatno ili definitivno povezani sa lekom, predstavljeni su u daljem tekstu, ukoliko su se javili u ≥1% u bilo kojoj od ispitivanih grupa u toku jednogodišnje studije, ili u ≥1% pacijenata koji su bili na terapiji alendronatom u dozi 10 mg na dan i uz incidencu veću u odnosu na pacijente na placebu u trogodišnjim studijama:

	Jednogodišnja studija		**Trogodišnja studija**	
	Alendronat 70 mg nedeljno (n=519) %	**Alendronat 10 mg dnevno (n=370) %**	**Alendronat 10 mg dnevno (n=196) %**	**Placebo (n=397) %**
Gastrointestinalni poremećaji:				
Bol u stomaku	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
Nelagodnost u stomaku	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
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:				
Mišićno-skeletni bolovi u kostima, mišićima ili zglobovima	2,9	3,2	4,1	2,5
Grčevi u mišićima	0,2	1,1	0,0	1,0
Poremećaji nervnog sistema:				
Glavobolja	0,4	0,3	2,6	1,5

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije zabeležene su u kliničkim studijama i/ili nakon stavljanja leka u promet:

Frekvence učestalosti su definisane: veoma često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), povremeno (≥ 1/1000 i < 1/100), retko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), veoma retko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa:	**Neželjene reakcije**
Poremećaji imunskog sistema	*Retko*: reakcije preosetljivosti uključujući urtikariju i angioedem
Poremećaji metabolizma i ishrane	*Retko:* simptomatska hipokalcemija, često udružena

	sa predisponirajućim stanjima[1]
Poremećaji nervnog sistema	*Često:* glavobolja, vrtoglavica[2] *Povremeno:* disgezija[2]
Poremećaji oka	*Povremeno:* inflamacija oka (uveitis, skleritis, episkleritis)
Poremećaji uha i labirinta	*Često:* vertigo[2] *Veoma retko:* osteonekroza spoljšnjeg slušnog kanala (neželjena reakcija grupe bisfosfonata)
Gastrointestinalni poremećaji	*Često:* bol u stomaku, dispepsija, konstipacija, dijareja, flatulencija, ulkus ezofagusa[3], disfagija[3], nelagodnost u stomaku i regurgitacija kiselog sadržaja *Povremeno*: mučnina, povraćanje, gastritis, ezofagitis[3], ezofagusne erozije[3], melena *Retko:* striktura ezofagusa[3], orofaringealne ulceracije[3], PUK (perforacija, ulkus i krvarenje) u gornjem delu gastrointestinalnog trakta[1] (videti odeljak 4.4) [2]Videti odeljke 4.2 i 4.4
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	*Često:* alopecija[2], pruritus[2] *Povremeno:* osip, eritem *Retko:* fotosenzitivnost sa osipom, teške kožne reakcije na koži uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu[4]
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	*Veoma često:* mišićno-koštani bol (u kostima, mišićima ili zglobovima) ponekad jakog intenziteta[3,1] *Često:* oticanje zglobova *Retko:* osteonekroza vilice[4,1], atipični subtrohanterni prelomi i prelomi dijafize femura [1] (neželjena reakcija uzrokovana lekovima iz grupe bisfosfonata)[5] *Nepoznato:* atipične frakture drugih kostiju
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	*Često:* astenija[2], periferni edem[2] *Povremeno:* prolazni simptomi slični onima koji se javljaju tokom odgovora u akutnoj fazi (mijalgija, opšte loše stanje malaksalost i u retkim slučajevima povišena telesna temperatura) najčešće udruženi sa početkom terapije[2]

[1] Videti odeljak 4.4

[2] Učestalost u kliničkim ispitivanjima bila je slična u obe grupe (grupa koja je uzimala lek i placebo grupa)

[3] Videti odeljke 4.2 i 4.4

[4] Ova neželjena reakcija je identifikovana kroz postmarketinško praćenje. Retka učestalost je bila procenjena na osnovu relevantnih kliničkih ispitivanja.

[5] Identifikovano u postmarketinškom iskustvu

Opis odabranih neželjenih reakcija
Atipični suptrohanterični prelomi i prelomi dijafize femura

Iako patofiziologija nije sa sugurnošću potvrđena, dokazi iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na povećani rizik od netipičnih suptrohanteričnih preloma i preloma dijafize femura pri dugotrajnom lečenju osteoporoze u postmenopauzi bisfosfonatima, posebno ukoliko se oni primenjuju u terapiji duže od tri do pet godina. Apsolutni rizik od netipičnih suptrohanteričnih preloma i preloma dijafize femura (neželjene reakcije koje se javljaju kao posledica uzmanja lekova iz grupe bisfosfonata)s obzirom na učestalost i dalje spada u podkategoriju retke.

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

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

Terapija
Nema specifičnih podataka o lečenju predoziranja alendronatom. U slučaju predoziranja pacijentu treba dati mleko ili antacide da bi se vezao alendronat. Zbog rizika od nadražaja sluzokože ezofagusa ne sme da se izaziva povraćanje a pacijent treba da ostane u potpuno uspravnom položaju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Bisfosfonati, lekovi koji deluju na strukturu kosti i mineralizaciju

ATC šifra: M05BA04

Mehanizam dejstva
Aktivni sastojak leka Alefoss je alendronat natrijum, bisfosfonat koji inhibira resorpciju kostiju posredovanu osteoklastima bez direktnog efekta na formiranje kostiju. Pretklinička ispitivanja su pokazala da se alendronat prevashodno vezuje na mestima aktivne resorpcije. Aktivnost osteoklasta je inhibirana, ali bez uticaja na proces regrutovanja i vezivanja osteoklasta. Kost formirana u toku terapije alendronatom je uobičajenog kvaliteta.

Klinička efikasnost i bezbednost

Terapija postmenopauzalne osteoporoze
Osteoporoza se definiše kao mineralna koštana gustina (BMD) kičme ili kuka koja je za 2,5 standardne devijacije (SD) manja u odnosu na prosečnu vrednosti za zdravu mladu populaciju ili kao prethodna fraktura nastala zbog krhkosti kostiju na malu traumu, nezavisno od mineralne koštane gustine BMD.
U jednogodišnjem multicentričnom ispitivanju sprovedenom kod žena u postmenopauzi i sa osteoporozom dokazana je terapijska ekvivalentnost sa alendronatom u dozi od 70 mg (n=519) i alendronatom u dozi od 10 mg jednom dnevno (n=370). Srednje povećanje od početne vrednosti BMD u lumbalnom delu kičmenog stuba nakon godinu dana bilo je 5,1% (95% CI: 4,8, 5,4%) u grupi koja je primala dozu od 70 mg jednom nedeljno i 5,4% (95% CI: 5,0, 5,8%) u grupi koja je primala dozu od 10 mg jednom dnevno. Srednje vrednosti povećanja BMD bile su 2,3% i 2,9% u vratu femura i 2,9% i 3,1% u celom kuku u grupi koja je primala dozu od 70 mg jednom nedeljno, odnosno u grupi koja je primala dozu od 10 mg jednom dnevno. Dve ispitivane grupe takođe su bile slične po pitanju povećanja BMD na drugim mestima skeleta.

Efekat alendronata na koštanu masu i incidencu fraktura kod žena u postmenopauzi ispitivan je u dve studije ispitivanja inicijalne efikasnosti identičnog dizajna (n=994), kao i u tzv. FIT studiji *(*engl.*Fracture Intervention*
Trial) (FIT: n=6,459).

U studijama inicijalne efikasnosti, povećanje mineralne koštane gustine u toku terapije alendronatom u dozi od 10 mg jednom dnevno u odnosu na placebo nakon tri godine iznosilo je 8,8%; 5,9%, odnosno 7,8% na kičmenom stubu, vratu femura, odnosno trohanteru. Takođe je došlo do značajnog povećanja ukupnog BMD celog skeleta. Uočeno je smanjenje od 48% (3,2% za alendronat u odnosu na 6,2% za placebo) u grupi pacijenata koji su lečeni alendronatom a koji su imali jednu ili više fraktura kičmenih pršljenova u odnosu na one koji su primali placebo. U toku dvogodišnje ekstenzije ovih studija mineralna gustina koštane mase u predelu kičmenog stuba i trohantera je nastavila da se povećava, dok se mineralna gustina koštane mase u predelu vrata femura i celokupnog skeleta održavala na istom nivou.

FIT studija se sastojala od dve placebom-kontrolisane studije u kojima je alendronat primenjivan kao dnevna terapija (doza od 5 mg dnevno tokom dve godine i doza od 10 mg dnevno tokom još jedne ili dve dodatne godine):

FIT 1: Trogodišnja studija sprovdena na 2 027 pacijenata koji su imali najmanje jedan prethodni prelom (kompresivni) kičmenog pršljena na početku studije. U ovoj studiji dnevna upotreba alendronata smanjila je pojavu ≥ 1 novog preloma kičmenog pršljena za 47% (7,9% kod primene alendronata u odnosu na 15,0% kod placeba). Pored toga, uočena je statistički značajna razlika u smanjenju incidence preloma kuka (1,1% u odnosu na 2,2%, što je smanjenje od 51%).

FIT 2: Četvorogodišnja studija sprovedena na 4 432 pacijenata sa malom koštanom masom ali bez prethodnih preloma kičmenog pršljena na početku studije. U ovoj studiji analizom podataka dobijenih iz podgrupe žena sa osteoporozom (37% opšte populacije koji odgovaraju gore navedenoj definiciji osteoporoze) uočena je značajna razlika u incidenci preloma kuka (alendronat 1,0% u odnosu na placebo 2,2%, što je smanjenje od 56%) i u incidenci ≥ 1 preloma kičmenog pršljena (2,9% u odnosu na 5,8%, što je smanjenje od 50%).

Nalazi laboratorijskih analiza

U kliničkim studijama zabeležena su asimptomatska, blaga i prolazna smanjenja koncentracije kalcijuma i fosfata u serumu kod približno 18, odnosno 10% pacijenata koji su uzimali alendronat u dozi od 10 mg dnevno u poređenju sa oko 12, odnosno 3% pacijenata koji su primali placebo. Međutim, incidenca smanjenja koncentracije kalcijuma u serumu na < 8,0 mg/dL (2,0 mmol/L) i fosfata u serumu na ≤ 2,0 mg/dL (0,65 mmol/L) bila je slična u obe terapijske grupe.

Pedijatrijski pacijenti:
Alendronat je ispitivan na malom broju pacijenata mlađih od 18 godina koji su bolovali od *osteogenesis*

imperfecta. Rezultati ovih ispitivanja su nedovoljni da opravdaju upotrebu alendronata kod dece sa dijagnozom *osteogenesis imperfekta*.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
U odnosu na intravensku referentnu dozu, prosečna oralna bioraspoloživost aledronata kod žena bila je 0,64% kod doza koje su se kretale u opsegu od 5 mg do 70 mg primenjene natašte dva sata pre standardizovanog doručka. Kada se alendronat uzima jedan ili pola sata pre standardizovanog doručka bioraspoloživost se smanjila na približno 0,46% odnosno približno 0,39%. U studijama osteoporoze alendronat je bio efikasan kada se uzima najmanje 30 minuta pre uzimanja prvog dnevnog obroka ili napitka.

Bioraspoloživost je bila zanemarljiva bez obzira na to da li je alendronat primenjivan u toku ili najviše do dva sata nakon standardizovanog doručka. Istovremena primena alendronata uz kafu ili sok od pomorandže smanjila je bioraspoloživost za oko 60%.

Kod zdravih ispitanika, oralno primenjeni prednizon (u dozi od 20 mg tri puta na dan tokom pet dana) nije doveo do klinički značajne promene bioraspoloživosti alendronata (srednje povećanje u rasponu od 20% do 44%).

Distribucija
Ispitivanja sprovedena na pacovima pokazala su da se alendronat prolazno distribuira u meka tkiva nakon intravenske primene doze od 1 mg/kg, ali se nakon toga brzo redestribuira u kosti ili se izlučuje urinom. Srednji volumen distribucije kod ljudi, kada se postigne ravnotežna koncentracija, izuzev u kostima, je najmanje 28 litara kod ljudi. Koncentracija leka u plazmi po uzimanju terapijskih oralnih doza su suviše male za analitičku detekciju (< 5 nanograma/mL). Vezivanje za proteine plazme kod ljudi je približno 78%.

Biotransformacija
Nema podataka da se alendronat metaboliše kod životinja ili ljudi.

Eliminacija
Nakon primene pojedinačne intravenske doze (^{14}C) alendronata, približno 50% detektovane radioaktivnosti izlučeno je urinom u toku prva 72 sata, a malo ili nimalo radioaktivnosti detektovano u fecesu. Nakon primene pojedinačne intravenske doze od 10 mg, bubrežni klirens alendronata iznosi 71 mL/min a sistemski klirens ne prelazi 200 mL/min. Koncentracije u plazmi opadaju za više od 95% u toku prvih šest sati nakon intravenske primene.
Procenjeno je da terminalno vreme polueliminacije kod ljudi iznosi više od deset godina što je odraz otpuštanja alendronata iz kosti.. Alendronat se ne izlučuje acido-baznim transportnim sistemom u bubrezima kod pacova i zato se pretpostavlja da ne interferira sa ekskrecijom drugih lekova putem ovih sistema kod ljudi.

<u>*Oštećenje funkcije bubrega*</u>
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. Mada ne postoje raspoloživi klinički podaci verovatno je da je, kao i kod životinja, eliminacija alendronata preko bubrega smanjena kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Zbog toga, može da se očekuje nešto veća akumulacija alendronata u kostima kod pacijenata sa oštećenjem funkcije 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 ponavljanih doza, genotoksičnost i kancerogeni potencijal. Studije sprovedene na ženkama 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 velike doze alendronata su pokazale povećanu incidencu nekompletnog procesa formiranja kostiju ploda. Značaj ove pojave za ljude je nepoznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sorbitol E 420
Skrob kukuruzni
Natrijum-skrobglikolat
Stearinska kiselina
Magnezijum-stearat

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 ^{0}C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Alefoss, 70 mg, tablete (4 x 70 mg)
Unutrašnje pakovanje je Al/Al blister sa 4 tablete.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister sa 4 tablete (ukupno 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

PHARMANOVA D.O.O. OBRENOVAC
Industrijska 8, Obrenovac

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

Broj poslednje obnove dozvole: 000434127 2025

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

Datum prve dozvole: 14.09.2009.

Datum poslednje obnove dozvole: 05.11.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2025.