

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Линдрон таблети 10 mg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 10 mg алендронична киселина, во облик на алендронат натриум.

Екципиенти:

За комплетната листа на екципиенти, види поглавие 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблети.

Таблетите се бели по боја, округли, лесно биконвексни, нумерирани од едната страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Лекување на остеопороза кај постменопаузални жени.

Лекување на остеопороза кај мажи.

Лекување и превенција на остеопороза индуцирана со терапија со гликокортикоиди кај постменопаузални жени кои не примаат хормонска заместителна терапија со естрогени.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Препорачаното дозирање е 1 таблета Линдрон дневно.

За да се постигне оптимална апсорбција на алендронатот, таблетите мора да се земат со чиста вода, наутро, најмалку 30 минути пред првиот оброк и пијалок во денот или пред земањето на било кој друг лек. Други пијалоци (вклучувајќи и минерална вода), храна и некои лекови може да ја редуцираат апсорбцијата на алендронатот (види поглавие 4.5).

За да се олесни патот до желудникот и со тоа да се редуцира потенцијалот за локална и езофагеална иритација или несакани ефекти (видете поглавие 4.4):

- пациентот мора да ги зема таблетите наутро по станувањето, со полна чаша вода (не помалку од 200 ml);

- пациентот не смее да ги цвака таблетите или да дозволи таблетите да се растопат во устата поради ризиот од орофарингеална улцерација;

- пациентот може да ја земе првата храна во денот, најмалку 30 минути после земањето на



таблетата;

- пациентот не смее да легне најмалку 30 минути после земањето на таблетата;
- пациентот не треба да ја зема таблета пред легнување навечер или пред станување наутро.

Пациентите третирани со Линдрон би требало да примаат дополнително калциум и витамин Д, доколку внесот со храната е недоволен (види поглавие 4.4).

Употреба кај постари: Во клиничките студии, не е регистрирана со возраста поврзана разлика во ефикасноста и безбедноста на алендронатот. Затоа не е потребно прилагодување на дозата кај постари пациенти.

Употреба кај пациенти со бубрежно оштетување: Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со гломеруларна филтрациона рата поголема од 0,58 ml/s (35 ml/min). Кај пациенти со гломеруларна филтрациона рата помала од 0,58 ml/s (35 ml/min), алендронатот не се препорачува поради недоволни искуства.

Употреба кај деца: Нема студии со алендронатот кај деца, па затоа лекот не би требало да се дава на деца.

4.3. Контраиндикации

- Преосетливост на алендронат или на било која дополнителна супстанција на таблетите.
- Абнормалности на езофагусот и други фактори поради кои е забавено езофагеалното празнење (на пр. Езофагеална стриктура или ахалазија)
- Немоžност за стоене или исправено седење најмалку 30 минути
- Хипокалцемија

4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Алендронатот може да предизвика локална иритација на мукозата во горните делови на гастроинтестиналниот тракт. Ако постои можност за влошување на постоечката болест, алендронатот треба да се дава со внимание кај пациенти со проблеми во горниот гастроинтестинален тракт, како дисфагија, езофагеални заболувања, гастритис, дуоденитис, улкуси. Исто така треба да се внимава кај пациентите со историја за скоро (во последната година) гастроинтестинално заболување, како пептичен улкус, активно гастроинтестинално крварење или операција (освен пилоропластика) на горниот гастроинтестинален тракт.

Кај пациентите кои земаат алендронат постојат извистаи за езофагеални реакции, како езофагитис, езофагеални улкуси и ерозии, ретко следени со езофагеални стриктури. Понекогаш тие несакани ефекти се тешки и потребна е хоспитализација. Затоа лекарот би требало да внимава на било какви знаци или симптоми кои сигнализираат можна езофагеална реакција и би требало да ги инструира пациентите да го прекинат земањето на алендронатот и да побараат медицинска грижа ако тие развијат симптоми на езофагеална иритација, како дисфагија, болка при голтање или ретростернална болка, појава на нова или влошување на постоечка пироза.

Ризикот за тешки езофагеални несакани ефекти изгледа дека е поголем кај пациентите кои не го земале алендронатот исправно и/или кои продолжиле да го земаат алендронатот и после развивање на симптоми кои сугерираат езофагеална иритација. Многу е важно комплетните инструкции за дозирање да бидат објаснети на пациентот и потполно разбрани од страна на пациентот (види поглавие 4.2). Пациентите би требало да бидат информирани дека непридржувањето на овите инструкции може да го зголеми ризикот од



настанување на езофагеални проблеми.

Во екстензивни клинички студии, не бил забележан зголемен ризик за гастричен или дуоденален улкус. Постојат мал број на пост-маркетиншки извештаи за настанување на гастричен и дуоденален улкус (некои и тешки и со компликации). Причинска врска не може да се отфрли.

Стрес фрактури (познати и како фрактури на инсуфициенција) на проксималниот дел од фемуралната коска беа забележани кај пациенти кои биле на долготрајна терапија со алендронска киселина (во најголем број на случаи почетокот е во периодот од 18 месеци до 10 години). Фрактурите настануваат како резултат на многу мала или без никаква траума и некои пациенти чувствуваат болки во пределот помеѓу колкот и коленото често асоцирани со имицинг својства на стрес фрактури и тоа недели до месеци пред да се покаже како завршена фемурална фрактура. Фрактурите често биле билатерални. Според тоа, потребен е преглед на контралатералниот фемур кај пациентите третирани со бифосфонати кои имаат одржана фрактура на фемур. Исто така, било забележано отежнато здравување на овие фрактури. Се препорачува прекин на терапијата со бифосфонати кај пациенти со стрес фрактури по внимателна евалуација на пациентот врз основа на индивидуална проценка на односот корист – ризик.

Алендронатот не се препорачува кај пациентите со гломеруларна филтрациона рата помала од 0,58 ml/s (35 ml/min). (види поглавие 4.2).

Освен естрогенскиот дефицит и стареењето, треба да се земат во предвид и другите причини за појава на остеопороза.

Хипокалциемијата мора да се корегира пред да се започне терапија со алендронат (види поглавие 4.3). Другите нарушувања што го афектираат метаболизмот на минералите (како што се дефицит на витамин Д и хипопаратиреодизам) би требало исто така ефикасно да се третираат. Кај пациентите со овие состојби, за време на терапијата со Линдрон треба да се мониторираат вредностите на серумскиот калциум и симптомите на хипокалциемија. Поради позитивниот ефект на алендронатот врз зголемувањето на коскената маса, може да се јави намалување на вредностите на серумскиот калциум и на фосфатите. Овие намалувања се обично мали и асимптоматски. Како и да е, постојат ретки извештаи за асимптоматска хипокалциемија, која повремено била тешка и често се јавувала кај пациенти со предиспонирачки фактори (на пр. Хипопаратиреодизам, дефицит на витамин Д и малапсорбција на калциум).

Особено важно е да се обезбеди доволен внес на калциум и на витамини Д кај пациенти кои примаат терапија со глукокортикоиди.

4.5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Храната и пијалоките (вклучувајќи дури и минерална вода), замени за калциум, антациди и некои лекови примени преку уста, се земат заедно со алендронатот, тие може да интерферираат со неговата апсорбција. Затоа, пациентите мора најмалку 30 минути после земањето алендронат да почекаат пред да земат било каков друг орален лек (види поглавие 4.2 и 5.2).

Не се забележани други интеракции од клиничко значење. Многу пациентки во клиничките студии примале естрогени (интравлагинално, трансдермално или орално) додека примале алендронат. Не биле регистрирани несакани ефекти кои би се поврзале со нивната истовремена примена.

Иако не беа направени специфични студии за интеракција со лекови, алендронатот беше употребуван истовремено со широк дијапазон на најчесто препишувани лекови во клиничките студии без докази за клинички несакани интеракции.



4.6. Употреба за време на бременост и лактација

Алендронатот не е испитуван кај бремени жени, затоа не треба да се дава на бремени жени. Не е познато дали алендронат се екскретира во човечкото млеко, затоа не треба да се дава на мајк кои дојат.

4.7. Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Нема извештаи дека алендронатот влијае врз способноста за возење и за управување со машини.

4.8. Несакани дејства

Несаканите ефекти кои може да се појават за време на третманот со алендронат натриум се класифицирани во следниве групи врз основа на фреквенцијата:

- многу чести: $>1/10$,
- чести: $>1/100$, $<1/10$,
- умерено чести: $>1/1,000$, $<1/100$,
- ретки: $>1/10,000$, $<1/1,000$,
- многу ретки: $<1/10,000$, вклучително и изолирани извештаи.

Во секоја група, несаканите ефекти се презентирани според намалување на сериозноста.

Нарушувања на нервниот систем:

- чести: главоболка

Нарушувања на очите и на видот:

- ретки: увеитис, склеритис, еписклеритис.

Гастроинтестинални нарушувања:

- чести: стомачна болка, диспепсија, констипација, дијареа, флатуленција, езофагиален улкус, дисфагија, абдоминална дистензија, гастроезофагеален рефлукс,
- умерено чести: наузеа, повраќање, гастритис, езофагитис, езофагеални ерозии, мелена,
- ретки: езофагеални стриктури, орофарингеална улцерација, горна гастроинтестинална перфорација, улкуси и крварења.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво:

- умерено чести: раш, пруритус, еритема,
- ретки: хиперсензитивни реакции вклучувајќи уртикарија и ангиоедем,
- многу ретки: тешки кожни реакции, вклучувајќи Stevens-Johnson синдром и токсична епидермална некролиза.

Нарушувања на мускулноскелетното и сврзното ткиво:

- чести: мускулноскелетни (коски, мускули или зглобови) болки.
- Стрес фрактури на проксималниот дел од фемуралната коска (види поглавие 4.4).

Опити нарушувања и состојби на местото на администрација:

- ретки: транзиторни симптоми како одговор во акутната фаза (миалгија, ретко, треска),



обично поврзано со почетокот на третманот, фотосензитивен раш, симптоматска хипокалциемија, често во врска со предиспонирачки состојби (види поглавие 4.4).

Лабораториски наоди:

Во клиничките студии, беа набљудувани асимптоматски, благи и транзиторни намалувања на серумскиот калциум и фосфатите. Намалувањата беа приближно 18% и 10%, респективно, кај пациенти кои земале алендронат 10 mg/дневно, и приближно 12% и 3%, респективно, кај пациенти кои земале плацебо. Како и да е, инциденцата на намалување на серумскиот калциум до < 8.0 mg/dl (2.0 mmol/l) и серумските фосфати до 2.0 mg/dl (0.65 mmol/l) биле идентични во двете групи.

Ако се појават тешки несакани ефекти, третманот треба да се прекине.

4.9. Предозирање

Предозирањето може да резултира со хипокалциемија, хипофосфатемија и несакани ефекти од страна на горниот гастроинтестинален тракт, како вознемирен stomak, чувство на печење зад градната коска, езофагитис, гастритис или улкус.

Не постојат специфични информации, кои мерки би требало да се превземат при предозирање со алендронат. Пациентот би требало да се напие млеко или да земе антацид, кои го врзуваат алендронатот. Поради ризикот од езофагеална иритација, не смее да се предизвикува повраќање. Пациентот треба да остане целосно исправен.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамија

Фармакотерапевтска група: бисфосфонати, АТС код: M05BA04.

Алендронатот е аминокиселин бисфосфонат кој ја инхибира остеокластната ресорпција на коската без директен ефект во однос на формирањето на коската. Предклиничките студии покажаа преференцијална локализација на алендронатот на местата на активна ресорпција. Активноста на остеокластите е инхибирана, но нивното создавање или врзување не е афектирано. Коската што се создава за време на третманот со алендронат е со нормален квалитет.

Третман на постменопаузална остеопороза

Клиничката ефикасност на алендронатот кај жени со докажана остеопороза е утврдена во многу екстензивни, рандомизирани, плацебо-контролирани или компаративни интернационални студии. Се покажа дека најсоодветна доза е 10 mg алендронат/ден бидејќи зголемувањето на дозата над овие вредности не продуцира пропорционално зголемување на коскената минерална густина (BMD). Кај жени третирани 2 години со 10 mg алендронат дневно, просечната BMD на пршлените се зголемила за од 5,2 до 7,2%, по 3 години третман, се зголемила за од 6,8 до 9,6%. На вратот на фемурот, зголемувањето на BMD по 3 години терапија е од 4,6% до 5,9%. Овие зголемувања на BMD беа придружени со 50% редукција на фрактурите на пршлените, колкот и на зглобот на шаката.



Мета-анализата на 5 рандомизирани, плацебо-контролирани клинички студии покажа 29% редуција на ризикот за нови вертебрални фрактури кај жени кои примаат алендронат споредено со жени кои примаат плацебо.

5.2. Фармакокинетика

Апсорбиција

После орална администрација (наутро на гладно, два часа пред стандардизиран појадок), просечната биорасположливост на алендронат кај жени е 0,64% за дози од 5 до 70 mg. Кога алендронатот бил администриран еден час или половина час пред стандардизиран појадок, биорасположливоста се намалува на 0,46% и 0,39%. Во студиите со остеопороза, алендронатот е ефикасен кога е даван најмалку 30 минути пред првото внесување на храна или на напиток во денот.

Биорасположливоста е незначајна ако алендронатот е даван истовремено со стандардизиран појадок или до два часа после појадокот. Истовремена употреба на алендронатот со кафе или сок од портокал ја редуцира биорасположливоста за приближно 60%.

Орално даден преднизон (20 mg, три пати на ден, 5 дена) на предизвикува клинички значајни промени на оралната биорасположливост на алендронатот (просечно зголемување 20% до 44%).

Дистрибуција

Студиите кај стаорци покажаа дека алендронатот транзиторно се дистрибуира во меките ткива после интравенско давање на 1 mg/kg телесна тежина, но потоа брзо се редистрибуира во коските или се екскретира преку урината. Средниот стабилен волумен на дистрибуција (со исклучок на коските) е најмалку 28 литри кај луѓето. Концентрациите на алендронатот во плазмата кои ги следат терапевтските орални дози се прениски за аналитичко детерминирање (< 5 ng/ml). Врзувањето за плазматските протеини е приближно 78%.

Биотрансформација

Не постојат докази дека алендронатот се метаболизира кај луѓето или животните.

Елиминација

После еднократна интравенска доза на [¹⁴C]алендронат, приближно 50% од радиоактивноста беше излучена во урината за 72 часа. Во фецесот немаше или беше забележана слаба радиоактивност. После единечна интравенска доза од 10 mg, реналниот клиренс на алендронатот беше 1,18 ml/s (71 ml/min), а системскиот клиренс не надмина 3,33 ml/s (200 ml/min). Плазматските концентрации опаднаа за повеќе од 95%, за 6 часа после интравенската администрација. Терминалниот полуживот кај луѓето е проценето дека надминува 10 години, што го одразува ослободувањето на алендронатот од скелетот. Алендронатот не се екскретира преку системите за киселински или базен транспорт на бубрезите на стаорци, па затоа на се очекува да интерферира при екскреција со други медицински продукти кои се екскретираат преку овие системи кај луѓето.

Карактеристики кај пациентите

Предклиничките студии покажаа дека активната супстанца која не се депонира во коските, брзо се излучува во урината. Не се пронајдени докази за заситување на превземањето од страна на коските после хронично дозирање со кумулативни интравенски дози до 35 mg/kg



телесна тежина кај животни. Иако не постојат клинички податоци, можно е, како кај животните, елиминацијата на алендронатот преку бубрезите да биде намалена кај пациенти со нарушена бубрежна функција. Затоа, малку поголема акумулација на алендронат во коските се очекува кај пациенти со нарушена бубрежна функција (види поглавие 4.2).

5.3. Претклинички податоци за сигурноста

Студиите за акутна токсичност покажаа дека алендронатот е релативно безбеден лек. Оралните LD₅₀ вредности на алендронат се преку 500 mg/kg кај глвци и кај стаорци. Повторени дози, значително повисоки од клиничката доза предизвикуваат само гастроинтестинални промени. После повторени интрамускулни инјекции, се јавила некроза на местото на администрација. Студиите за репродукција покажаа матернален токсичитет на алендронатот (поради хипокалциемијата), но не беше пронајден ефект во однос на фертилитетот. Фетотоксичните и тератогените ефекти (намалено постимплантационо преживување, редуцирано прживување на плодот и не-комплетна осификација на фетусот) беа пронајдени кај стаорци. Не беа пронајдени ембриотоксични и тератогени ефекти кај зајаци.

Не беше покажана мутагеност во неколку ин витро и ин виво испитувања, иако во ин виво хромозомално испитување на оваријалните клетки кај Кинески морски прасиња, алендронатот беше слабо позитивен. Во долготрајните испитувања за канцерогеност на стаорци, беа набљудувани тиреоидни аденоми кај мажјаци и аденоми на Хардериановата жлезда (ретроорбитална жлезда која не е присутна кај луѓето) кај женки. Бидејќи 4 од 5 студии за генотоксичност покажаа негативни резултати, бидејќи алендронатот слабо се абсорбира и бидејќи студиите за канцерогеност кај глвци и кај стаорци се негативни, може да се заклучи дека алендронатот не предизвикува значителен генотоксичен ризик за луѓето. Обратно, некои ин витро студии покажаа дека алендронатот е способен да го инхибира растењето на туморските клетки исто како и да го инхибира развојот на тумор-индуцираната хиперкалциемија ин виво.

Предклиничките ефекти беа набљудувани само при изложување на дози значително поголеми од максималните дози кај луѓе, што индицира мало значење за клиничката примена.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на екципиенси

прежелатинизиран скроб
пченкарен скроб
микрокристална целулоза
колоидална анхидрозна силика
магнезиум стеарат

6.2. Инкомпатибилност

Не е апликабилно.



6.3. Рок на употреба

3 години.

6.4. Начин на чување

Заштитено од влага. Да не се чува над 30°C.

• **Пакување**

Блистер пакување (PVC/PVDC/Al фолија): 28 таблети, во кутија.

6.6. Упатство за употреба

Без посебни барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, Сервисна зона југ, реон 40, Новопроектирана б.б.,
1000 Скопје, Република Македонија.

• **БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

15-13396/07

• **ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО**

06.12.2007

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

