

М. Дргович

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА
ALENDOR/АЛЕНДОР 70 mg таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 таблета содржи 70 mg алендронска киселина во форма на алендронат натриум трихидрат.

Една таблета содржи 142,64 mg лактоза хидрат.

За комплетната листа на ексципиенси види во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Таблета

Alendor 70 mg таблетите се со бела до скоро бела боја, овална, со втисната ознака AN 70 од едната страна и втиснато Arrow лого од другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Алендор е индициран кај возрасни за лекување на пост-менопаузална остеопороза. Алендор го намалува ризикот од вертебрални и фрактури на колкот.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Препорачаната доза е една таблета од 70 mg еднаш неделно. Оптималното времетраење на бисфосфонатното лекување на остеопороза не е утврдено. Потребата од континуирана терапија треба периодично да се реевалуира врз основа на придобивките и потенцијалните ризици на Алендор кај поедини пациенти особено по 5 или повеќе години на употреба.

Постари лица

Во клиничките испитувања не е утврдена разлика поврзана со возраста во ефикасноста или профилите на безбедност на алендронат. Затоа не е потребно прилагодување на дозата кај постари лица.

Пациенти со ренално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со клиренс на креатинин над 35 ml/min. Алендронат не се препорачува кај пациенти со ренално нарушување доколку клиренсот на креатинин е помал од 35 ml/min поради недоволно искуство.

Педијатриска популација:

Алендронат натриум не се препорачува за употреба кај деца на возраст под 18 години бидејќи не постојат податоци за безбедноста и ефикасноста во услови поврзани со педијатриска остеопороза (исто така видете дел 5).



МД

Начин на употреба:
Перорална употреба.

За да се овозможи соодветна апсорпција на алендронат:

Алендор мора да се зема најмалку 30 минути пред првото земање храна, пијалок, или лек за тој ден само со обична вода. Други пијалоци (вклучувајќи минерална вода), храна и некои лекови веројатно ќе ја намалат апсорпцијата на алендронат (видете дел 4.5).

За да се олесни доставувањето до желудникот и со тоа да се намали потенцијалот за локална и езофагијална иритација/несакани искуства (видете дел 4.4):

- Алендор треба да се голтне само откако ќе станете од спиење со полна чаша вода (не помалку од 200 ml).
- Пациентите треба само да ја голтнат таблетата Алендор цела. Пациентите не треба да ја кршат или цвакаат таблетата ниту да дозволат таблетата да се раствори во нивната уста поради можноста од орофарингеална улцерација.
- Пациентите не треба да легнат се до после првото земање храна тој ден што треба да биде најмалку 30 минути по земањето на таблетата.
- Пациентите не треба да легнат најмалку 30 минути по земањето на Алендор.
- Алендор не треба да се зема пред легнување или пред станување тој ден.

Пациентите треба да примат суплемементи на калциум и витамин Д доколку внесувањето со храната е неадекватно (видете дел 4.4).

Едно неделните таблети Алендор од 70 mg не се испитани за лекување на остеопороза предизвикана од глюкокортикоиди.

4.3 Контраиндикации

- Пречувствителност на активната супстанција или на кој било ексципиент наведен во делот 6.1.
- Абнормалности на езофагусот и други фактори кои го одложуваат празнењето на езофагусот како што е стриктура или ахалазија.
- Неспособност да се стои или седи исправено најмалку 30 минути.
- Хипокалцемија

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Несакани дејства врз горниот гастроинтестинален тракт

Алендронат може да предизвика локална иритација на слузокожата на горниот гастро-интестинален тракт. Поради тоа што постои потенцијал за влошување на основната болест, треба да се биде претпазлив кога алендронатот се дава на пациенти со активни проблеми на горниот гастро-интестинален тракт како што се дисфагија, езофагеално нарушување, гастритис, дуоденитис, улцери, или со неодамнешна историја (во текот на претходната година) на главното гастро-интестинално нарушување како што се пептички улцер, или активно гастро-



интестинално крварење или операција на горниот гастро-интестинален тракт што се разликува од пилоропластија (видете дел 4.3). Кај пациенти со познат Баретов езофагус, лекарите кои го препишуваат треба да размислат за придобивките и потенцијалните ризици од алендронат кај индивидуалните пациенти.

Езофагеални реакции (понекогаш сериозни и кои бараат хоспитализација), како што се езофагитис, езофагеални улкуси и езофагеални ерозии, ретко проследени со езофагеална стриктура, забележани се кај пациенти кои примаат алендронат. Лекарите поради тоа треба да бидат претпазливи за било кои знаци или симптоми кои сигнализираат за можна езофагеална реакција и на пациентите треба да им се каже да престанат да го земаат алендронат и да побараат лекарска помош доколку развијат симптоми на езофагеална иритација како што е дисфагија, болка при голтање или ретростернална болка, нова или влошувачка горушица.

Ризикот од сериозни езофагеални несакани состојби се чини дека е поголем кај пациенти кои не земаат правилно алендронат и/или кои продолжуваат да земаат алендронат откако ќе развијат симптоми кои навестуваат езофагеална иритација. Многу е важно на пациентот да му се дадат упатства за дозирањето и истите да ги разбере. (видете дел 4.2). Пациентите треба да се информираат дека непридржувањето на ваквите упатства може да го зголеми ризикот кај нив од езофагеални проблеми.

Иако не беше забележан зголемен ризик во обемни клинички испитувања, имало ретки (пост-маркетиншки) пријавувања на гастрични и дуоденални улкуси, некои од нив сериозни и со компликации.

Остеонекроза на вилицата

Остеонекроза на вилицата, обично е поврзана со вадење на заби и/или локална инфекција (вклучувајќи остеомиелитис) која била забележана кај пациенти со карцином кои примаат режими на третман вклучувајќи првенствено интравенозно администрирани бисфосфонати. Многу од овие пациенти исто така примаа хемотерапија и кортикостероиди. Остеонекроза на вилицата е исто така пријавена кај пациенти со остеопороза кои примале перорални бисфосфонати.

Следните ризик фактори треба да се земат предвид при процена на индивидуалниот ризик од развој на остеонекроза на вилицата:

- Јачината на бисфосфонатот (највисок за золедронична киселина), начин на администрација (видете погоре) и кумулативна доза.
- Карцином, хемотерапија, радиотерапија, кортикостероиди, инхибитори на ангиогенеза, пушење,
- Историја на дентално заболување, лоша дентална хигиена, периодонтално заболување, инвазивни дентални постапки и лоши вештачки вилици.

Стоматолошки преглед со соодветна превентивна стоматолошка интервенција треба да се земе предвид пред третманот со перорални бисфосфонати кај пациенти со слаб дентален статус.

Додека се на третман овие пациенти треба да избегнуваат инвазивна дентална постапка доколку е возможно. За пациентите кои развиваат остеонекроза на вилицата додека се на терапија со бисфосфонат, стоматолошката хирушка



интервенција може да ја влоши состојбата. За пациенти за кои се потребни дентални постапки, нема на располагање податоци кои ќе навестат дали прекилот на третманот со бисфосфонат го намалува ризикот од остеонекроза на вилицата. Клиничко мислење на лекарот кој го спроведува лечењето треба да го води менаџмент планот за секој пациент врз основа на индивидуалната процена на соодносот придобивка/ризик.

За време на терапијата со бисфосфонат, сите пациенти треба да се поттикнат да одржуваат добра орална хигиена, да вршат рутинска стоматолошка проверка и да ги пријават кои било орални симптоми како што се подвижност на забите, болка или оток.

Остеонекроза на надворешниот аудитивен канал

Остеонекроза на надворешниот аудитивен канал е пријавен кај бисфосфонати, главо во асоцијација со долгорочна терапија. Можните ризик фактори за остеонекроза на надворешниот аудитивен канал вклучува употреба на стероиди и хемотерапија и/или локални ризик фактори како што се инфекција или траума. Можноста за остеонекроза на надворешниот аудитивен канал треба да се земе во предвид кај пациенти кои примаат бисфосфонати кои покажуваат со симптоми на ушите како што се болка или исцедок, или хронични инфекции на увото.

Мускулно скелетна болка

Болка во коските, зглобовите и/или мускулите е пријавена кај пациенти кои земаат бисфосфонати. Во пост-маркетинското истражување, овие симптоми ретко биле сериозни и/или онеспособувачки (видете дел 4.8). Времето до појава на симптомите варира од еден ден до повеќе месеци од почетокот на терапијата. Кај повеќето пациенти доаѓа до ублажување на симптомите по прекин на терапијата. Кај една подгрупа повторно се јавуваат симптомите кога се повторно предизвикани од истиот лек или друг бисфосфонат.

Атипични фрактури на колк

Пријавени се атипични субтрохантерични и дијафизеални фрактури на колкот кај терапија со бисфосфонат, примарно кај пациенти кои примаат долготрајна терапија за остеопороза. Овие трансверзни или кратки облици на фрактури можат да се јават каде било по должината на бутната коска точно под подолниот трохнатер до точно над супракондиларното проширување. Овие фрактури се јавуваат по минимална или без траума и некои пациенти чувствуваат болка во бутот или слабината, често поврзана карактеристички на снимка на фрактура од напрегање, недели до месеци пред да се прикаже комплетна феморална фрактура. Фрактурите често се билатерални, затоа контралатералниот бут треба да се испита кај пациенти третирани со бисфосфонати кои одржале фрактура на феморалната коска. Пријавено е тешко заздравување на овие фрактури. Треба да се размисли за прекин на терапијата со бисфосфонат кај пациенти за кои се сомнева дека имаат атипична феморална фрактура во очекување на евалуација на пациентот, врз основа на индивидуалната процена на односот придобивка/ризик.

За време на терапијата со бисфосфонат, пациентите треба да се советуваат да ја пријават секоја болка во бутот, колкот или слабината и кој било пациент кој има вакви симптоми треба да биде проценет дали има нецелосна феморална фрактура.

Кожни реакции



Во пост-маркетинг искуство, постојат ретки пријавувања на сериозни кожни реакции вклучувајќи и Stevens-Johnson-ов синдром и токсична епидермална некролиза.

Пропуштена доза

Пациентите треба да добијат упатства дека доколку ја пропуштат дозата на едно неделните таблети Алендор, треба да земат една таблета утрото откако ќе се сетат. Тие не смеат да земаат две таблети ист ден но треба да се вратат на земање една таблета еднаш неделно, на нивниот избран ден од оригиналниот распоред.

Ранално нарушување

Алендронат не се препорачува за пациенти со ренално нарушување кај кои клиренсот на креатинин е помал од 35 ml/min. (видете дел 4.2).

Метаболизам на коските и минералите

Треба да се земат во предвид причините за остеопороза освен недостаток на естроген и стареење.

Хипокалцемијата мора да се корегира пред започнување на терапијата на алендронат (видете дел 4.3). Другите нарушувања кои влијаат врз минералниот метаболизам (како недостаток на витамин Д и хипопаратироидизам) треба исто така ефективно да се лекуваат. Кај пациенти со овие состојби, треба да се следат серумскиот калциум и симптомите на хипокалцемија за време на терапијата со Алендор.

Поради позитивните дејства на алендронат во покачување на минералот на коските може да се јави намалување на серумскиот калциум и фосфат особено кај пациенти кои земаат глукокортикоиди кај кои апсорпцијата на калциум може да биде намалена. Тие се обично мали и асимптоматски. Меѓутоа, има ретки пријавувања на симптоматска хипокалцемија, која понекогаш е сериозна и често се јавува кај пациенти со предиспозициски состојби (на пр. хипопаратироидизам, недостаток на витамин Д, и малаапсорпција на калциум).

Обезбедувањето на соодветен внес на калциум и витамин Д е особено важно кај пациенти кои земаат глукокортикоиди.

Експииенси

Овој медицински производ содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на галактоза, недостаток на Lapp лактаза или малаапсорпција на гликоза-галактоза не смеат да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Доколку се земат во исто време, веројатно е дека храната и пијалците (вклучително и минерална вода) суплементите на калциум, антациди, и некои перорални лекови ќе ја спречуваат апсорпцијата на алендронат. Поради тоа, пациентите мора да чекаат најмалку 30 минути откако ќе го земат алендронат пред да земат било кој перорален медицински производ (видете дел 4.2 и 5.2).

Не се очекуваат други интеракции со лекови од клиничко значење. Голем број пациенти во клинички испитувања примиле естроген (интравлагинално, трансдермално или перорално) додека земале алендронат. Не биле утврдени несакани искуства својствени за истовремена употреба.



Бидејќи употребата на NSAID е поврзана со гастроинтестинална иритација, треба да се внимава при истовремена употреба со алендронат.

Иако не се спроведени специфични испитувања на интеракции, во клинички испитувања алендронат бил употребуван истовремено со широк спектар на обично препишувани лекови без доказ за клинички несакани интеракции.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Не постојат или има ограничени количини на податоци за употребата на алендронат кај бремени жени. Испитувањата кај животни покажале репродуктивна токсичност. Алендронат даден за време на бременост кај стаорци предизвикал дистоксија поврзана со хипокалцемија (видете дел 5.3).

Алендор не треба да се користи за време на бременост.

Лактација

Не е познато дали алендронат/ метаболитите се излучуваат во мајчиното млеко. Ризикот на новороденчињата/доенчињата не може да се исклучи. Алендронат не треба да се користи за време на доењето.

Плодност

Бисфосфонатите се вградени во коскената матрица од која постепено се ослободуваат со текот на годините. Количеството на бисфосфонат вградено во коските на возрасни, а со тоа, расположливото количество за враќање во системската циркулација е директно поврзано со дозата и времетраењето на употребата на бисфосфонат (видете дел 5.2). Не постојат податоци за ризик по фетусот кај луѓето. Меѓутоа, постои теоретски ризик од оштетување на фетусот, особено скелетно, доколку жената забремени по завршување на курсот на терапијата со бисфосфонат. Влијанието на варијаблите како што е времето помеѓу престанокот на терапијата на бисфосфонат до зачнувањето особено употребениот бисфосфонат, и начинот на администрација (интравенски наспроти перорален) врз ризикот не се испитани.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Алендор нема или има незначително директно влијание врз способноста за возење или ракување со машини. Меѓутоа, одредени несакани дејства кои се пријавени со Алендор можат да влијаат кај некои пациенти врз способноста за возење или ракување со машини. Индивидуалните реакции на Алендор можат да варираат (видете дел 4.8).

4.8 Несакани дејства

Преглед на профил на безбедност

Во едногодишно испитување кај жени во пост-менопауза со остеопороза севкупните профили на безбедност на Алендор еднаш неделно 70 mg (n=519) и алендронат 10 mg/ден (n=370) биле слични.

Во две три-годишни испитувања со практично идентичен дизајн кај жени во пост-менопауза (алендронат 10 mg: n=196, плацебо: n=397) севкупните профили на безбедност на алендронат 10 mg/ден и плацебо биле слични.



Несакани искуства пријавени од страна на истражувачите како можни, веројатни или дефинитивно поврзани со лекот се прикажани подолу ако се јавиле кај $\geq 1\%$ во која било група на третман при едно-годишното испитување, или кај $\geq 1\%$ од пациентите третирани со алендронат 10 mg/ден и со поголема инциденца одошто кај пациенти на кои им е даван плацебо во три-годишното испитување:

	Едно-годишно испитување		Три-годишно испитување	
	Алендор еднаш неделно 70 mg (n=519) %	алендронат 10 mg/day (n=370) %	алендронат 10 mg/day (n=196) %	Плацебо (n=397) %
<i>Гастроинтестинални</i>				
Абдоминална болка	3.7	3.0	6.6	4.8
Диспепсија	2.7	2.2	3.6	3.5
Регургитација на киселина	1.9	2.4	2.0	4.3
Гадење	1.9	2.4	3.6	4.0
Абдоминална дистензија	1.0	1.4	1.0	0.8
Опстипација	0.8	1.6	3.1	1.8
Дијареја	0.6	0.5	3.1	1.8
Дисфагија	0.4	0.5	1.0	0.0
Надуеност	0.4	1.6	2.6	0.5
Гастритис	0.2	1.1	0.5	1.3
Гастричен улкус	0.0	1.1	0.0	0.0
Езофагеален улкус	0.0	0.0	1.5	0.0
<i>Мускулноскелетни</i>				
Мускулоскелетна (коски, мускули или зглобови) болка	2.9	3.2	4.1	2.5
Мускулни грчеви	0.2	1.1	0.0	1.0
<i>Невролошки</i>				
главоболка	0.4	0.3	2.6	1.5

Табеларен приказ на несакани дејства

Следните несакани дејства исто така се пријавени за време на клинички испитувања и/или пост-маркетиншка употреба:

Зачестеноста се дефинира како: Многу чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Помалку чести ($\geq 1/1000$, $< 1/1,000$), Ретки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) Многу ретки ($< 1/10000$ вклучително и изолирани случаи)

Системски орган	Зачестеност	Изрази на несакани искуства
Нарушувања на имунолошкиот систем	Ретки	Реакции на пречувствителност вклучително и уртикарија и ангиоедем
Нарушувања на метаболизмот и исхрана	Ретки	Симптоматска хипокалцемија, често поврзана со предиспонирачки состојби



Нарушувања на нервниот систем	Чести	Главоболка, вртоглавица [†]
	Помалку чести	Дисгеузија [†]
Нарушувања на очите	Помалку чести	Воспаление на очите (увеитис, склеритис, еписклеритис)
Нарушувања на увото и лабиринтот	Чести	Вертиго [†]
	Многу ретки	Остеонекроза на надворешниот аудиторен канал (класа на бисфосфонат несакани реакции)
Гастроинтестинални нарушувања	Чести	Абдоминална болка, диспепсија, констипација, дијареја, надуеност, езофагеален улцер*, дисфагија*, абдоминална дистензија, регургитација на киселина
	Помалку чести	Мачнина, повраќање, гастритис, езофагитис*, езофагеални ерозии*, мелена [†]
	Ретки	Езофагеална стриктура*, орофарингелна улцерација*, (PUB) на горниот гастроинтестинален тракт перфорација, улкуси, крварење
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Чести	Алопеција [†] , пруритус [†]
	Помалку чести	Исип, еритема
	Ретки	Исип со фотосензитивност, серизони кожни реакции, вклучително и Steven-Johnson-ов синдром и токсична епидермална некролиза [‡]
Мускулно скелетни нарушувања и нарушување на серзното ткиво	Многу чести	Мускулоскелетна, (коски, мускули, зглобови) болка е понекогаш сериозна ^{†§}
	Чести	Оток на зглобовите [†]
	Ретки	Остеонекроза на вилицата ^{†§} . Атипична субтрохантериска и диафизеална феморална фрактура (несакано дејство од бисфосфонат) ^{†§}
Општи нарушувања и	Чести	Астенија [†] , периферен едем [†]



на местото на давање	Помалку чести	Минливи симптоми како и реакции во акутна фаза (мијалгија, малаксаност и ретко покачена температура). Типично поврзано со почетокот на третманот [†]
[§] Видете дел 4.4 [†] Зачестеност во клиничките испитувања била слична во групата која го примала лекот и групата која примала плацебо. [*] Видете дел 4.2 и 4.4. [‡] Оваа несакана реакција била утврдена преку пост-маркетиншкиот надзор. Зачестеноста на ретките била проценета врз основа на релеванти клинички испитувања. [‡] Утврдени во постмаркетиншкото искуство		

Пријавување на несаканите дејства

После добивањето на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано пратење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање на несакано дејство на лекот.

4.9 Предозирање

Симптоми

Хипокалцемија, хипофосфотемија и несакани дејства на горниот гастроинтестинален тракт како што се желудочни тегоби, горушица, езофагитис, гастритис и чир може да се јават при перорално предозирање.

Справување

Не постојат специфични информации во врска со третман на предозирање со алендронат. За да се врзе алендронатот треба да се даде млеко или антациди. Поради ризикот од езофагеална иритација, не треба да се предизвикува повраќање, а пациентот треба да остане сосема исправен.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Бисфосфонат, за третман на коскени болести.
АТС ознака: M05B A04

Механизам на дејство

Активната состојка на Алендор, алендронат натриум трихидрат, е бисфосфонат кој ја инхибира остеокластичната коскена ресорпција без директно дејство врз формирање на коска. Предклиничките испитувања покажале преференцијална локализација на алендронатот на места на активна ресорпција. Активноста на остеокластите се инхибира, но создавањето и сврзувањето на остеокластите не е засегнато. Коските формирани за време на лекувањето со алендронат се со нормален квалитет.



Клиничка ефикасност и безбедност
Лекување на пост-менопаузална остеопороза

Остеопорозата се дефинира како вредност на коскената минерална содржина (BMD) на 'рбетот или колкот која е најмалку 2,5 стандардни девијации под средната вредност за нормална млада популација или како фрактилност на претходна фрактура, без оглед на минералната густина на коската (BMD).

Терапевтската еквиваленција на Алендор еднаш неделно 70 mg (n=519) и алендронат 10 mg еднаш на ден (n=370) била докажана во едногодишна мултицентрична студија кај жени во пост-менопауза со остеопороза. Просечното зголемување на почетната вредност на BMD во лумбалната 'рбетна регија во првата година изнесувало 5,1% (95% интервал на доверба: 4,8%, 5,4%) во групата која земала 70 mg еднаш неделно и 5,4% (95% интервал на доверба: 5,0%, 5,8%) во групата која земала 10 mg на ден. Просечните зголемувања на BMD во групата која земала 70mg еднаш неделно и групата која земала 10mg на ден изнесувале 2,3% и 2,9% на вратот на фемурот и 2,9% и 3,1% на целиот колк. Двете третирани групи биле исто така слични и во однос на зголемената густина на коските во останатите делови од скелетот.

Дејството на алендронат врз BMD и појавата на фрактури кај жените во пост-менопауза биле испитувани во две идентично дизајнирани студии за почетна ефикасност (n=994), како и во "Fracture Intervention Trial" (FIT: n=6459).

Во студиите за почетна ефикасност, порастот на BMD со употреба на алендронат 10 mg на ден во тек на три години во споредба со плацебо изнесувал 8,8% на 'рбетот, 5,9% на вратот на фемурот и 7,8% на трохантерот. Вкупниот BMD исто така значително се зголемил. Кај пациенти кои се лекуваат со алендронат, односот на пациенти кои имале една или повеќе вертебрални фрактури бил намален за 48% (алендронат 3,2% наспроти плацебо 6,2%). Во двегодишните продолженија на овие студии, BMD на 'рбетот и трохантерот и понатаму се зголемувал. BMD на вратот на фемурот и целиот скелет останал непроменет.

FIT студијата вклучувала две плацебо-контролирани испитувања кај кои алендронатот бил даван секојдневно (5 mg на ден во тек на две години и 10 mg на ден во дополнителните една или две години).

- FIT 1: Тригодишна студија со 2027 пациенти со најмалку една почетна вертебрална (компресиона) фрактура. Во оваа студија алендронат дневно ја намалувал инциденцата на ≥ 1 од нова вертебрална фрактура за 47% (алендронат 7,9% наспроти плацебо 15,0%). Освен тоа, било потврдено статистички сигнификантно намалување на појавата на фрактури на колковите (1,1% наспроти 2,2%, намалување од 51%).
- FIT 2: четиригодишна студија со 4432 пациенти со мала коскена маса но без вертебрална фрактура на почетокот на студијата. Во оваа студија, во анализата на подгрупата на жени со остеопороза (37% од вкупната популација кои ја исполнуваат дефиницијата за остеопороза дадена погоре) била забележана значајна разлика во појавата на фрактури на колкот (алендронат 1,9% наспроти плацебо 2,2%, намалување од 56%) и појавата ≥ 1 на вертебрална фрактура (2,9% наспроти 5,8%, намалување од 50%).

Наоди од лабораториски тестови



Во клинички испитувања, биле забележани асимптоматски, благи и минливи намалувања на серумски калциум и фосфат кај околу 18 и 10%, од пациентите кои примале алендронат 10 mg/ден наспроти околу 12 и 3% кај оние кои примале плацебо. Но, инциденците на намалувања на серумски калциум до $<8.0 \text{ mg/dl}$ (2.0 mmol/l) и серумски фосфат до $\leq 2.0 \text{ mg/dl}$ (0.65 mmol/l) биле слични кај двете групи на третман.

Педијатриска популација

Алендронат натриум бил испитуван кај мал број пациенти со остеогеноза имперфекта (*osteogenesis imperfecta*) на возраст под 18 години. Резултатите не се доволни за да ја поддржат употребата на алендронат натриум кај педијатриски пациенти со остеогеноза имперфекта.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Во однос на интравенозна референтна доза, пероралната просечна биорасположивост на алендронат кај жени била 0.64% за дози кои се движат од 5 до 70 mg кога се даваат после невнесување на храна во текот на ноќта и два часа пред стандардизиран појадок. Биорасположивоста била намалена за приближно 0.46% и 0.39% кога алендронатот бил даван еден час или половина час пред стандардизиран појадок. Во испитувања на остеопороза, алендронат бил ефикасен кога се давал најмалку 30 минути пред првото внесување на храна или пијалок во тој ден.

Биорасположивоста била занемарлива без разлика дали алендронат бил даван со или до два часа после, стандардизиран појадок. Истовремена администрација на алендронат со кафе или сок од портокал ја намалила биорасположивоста за приближно 60%.

Кај здрави пациенти, перорален преднизон (20 mg три пати на ден пет дена) не предизвикал клинички значајна промена во пероралната биорасположивост на алендронат (просечното зголемување се движело од 20% до 44%).

Дистрибуција

Испитувањата кај стаорци покажувале дека алендронат минливо се дистрибуиран до меките ткива после интравенозна администрација на 1 mg/kg но тогаш брзо се редистрибуиран до коската или се излачувал во урината. Средниот волумен на дистрибуција на стабилна состојба, без коската, е најмалку 28 литри кај човекот. Концентрациите на лекот во плазма после терапевтски перорални дози се премногу мали за аналитичко откривање ($< 5 \text{ ng/ml}$). Врзувањето за протеини во човечка плазма е околу 78%.

Биотрансформација

Нема доказ дека алендронат се метаболизира во животните или човекот.

Елиминација

После единствена интравенозна доза на $[^{14}\text{C}]$ алендронат, приближно 50% од радиоактивноста била излачена во урина во рок од 72 часа а мала радиоактивност била ослободена или никаква радиоактивност не била ослободена во фецесот. После само 10 mg интравенозна доза, реналниот клиренс на алендронат бил 71 ml/мин, а системскиот клиренс не бил поголем од 200 ml/мин. Плазма



концентрациите паднале за повеќе од 95% за шест часа после интравенозна администрација. Терминалниот полуживот кај човекот се проценува дека надминува десет години, одразувајќи ослободување на алендронат од скелетот. Алендронат не се излачува преку киселински или базни транспортни системи на бубрезите кај стаорци, па така не се очекува да го попречува излачувањето на други лекови со тие системи кај човекот.

Ренално нарушување

Предклинички испитувања покажуваат дека лекот кој не се таложи во коската брзо се излачува во урина. Не е најден доказ за заситеност на коскена апсорпција и сатурација после хронично дозирање со кумулативни интравенозни дози до 35 mg/kg кај животни. Иако нема клинички информации, веројатно е дека, како и кај животните, елиминацијата на алендронат преку бубрезите ќе се редуцира кај пациенти со нарушена ренална функција. Поради тоа, нешто поголема акумулација на алендронат во коската може да се очекува кај пациенти со нарушена ренална функција (видете дел 4.2).

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Предклинички податоци не откриваат посебна опасност за човекот врз основа на конвенционални испитувања на безбедносната фармакологија, повторлива токсичност на доза, генотоксичност и канцероген потенцијал. Испитувањата кај стаорци покажале дека третманот со алендронат за време на бременост бил поврзан со дистоција за време на партуриција која била поврзана со хипокалцемија. Во испитувањата, глупците на кои им биле дадени високи дози покажале зголемена инциденца на нецелосна осификација на фетусот. Релевантноста за луѓе е непозната.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенси

Целулоза, микрокристална
Лактоза хидрат
Кроскармелоза натриум
Магнезиум-стеарат

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

3 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C, во оригинално пакување.
Лекот да се чува на места недостапни за деца.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

PVC/PE/PVDC//Al или PVC/PVDC//Al блистер
4 таблети во кутија



6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали

Неискористениот лек или отпаден материјал потребно е да се отстрани согласно националните прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје
ул.Никола Парапунов бб 1000 Скопје
Р.Македонија

8.0 БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

**9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И
ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

10.0 ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Јули, 2017

