

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Forosa 70 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 70 mg alendronatne kiseline u obliku natrijevog alendronata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta s oznakom »ALN 70« na jednoj strani, promjera 9,9 – 10,3 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje osteoporoze u postmenopauzi. Alendronat smanjuje rizik prijeloma kralješka i kuka.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

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

Bolesnice treba uputiti da zaboravljenu dozu lijeka moraju uzeti sljedeće jutro. Bolesnice ne smiju uzeti dvije tablete u jednom danu, nego trebaju nastaviti s uzimanjem jedne tablete na tjedan i to na dan koji su odabrale na početku liječenja.

Nije ustanovljeno optimalno trajanje liječenja osteoporoze bisfosfonatima. Na temelju koristi i mogućih rizika primjene lijeka Forosa potreba za nastavkom liječenja u svake pojedine bolesnice mora se periodički ponovno procijeniti, naročito nakon pet ili više godina liječenja.

##### *Primjena u starijih osoba*

U kliničkim ispitivanjima nisu utvrđene o dobi ovisne razlike u učinkovitosti ili sigurnosti primjene alendronata. Stoga nije potrebno prilagođavanje doze u starijih bolesnica.

##### *Primjena u bolesnica s oštećenjem funkcije bubrega*

U bolesnica s klirensom kreatinina većim od 35 ml/min nije potrebno prilagođavati dozu. Zbog nedostatka iskustva, ne preporučuje se primjena alendronata u bolesnica s oštećenom funkcijom bubrega u kojih je klirens kreatinina manji od 35 ml/min.

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Forosa u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Ovaj lijek ne smije se primjenjivati u djece mlađe od 18 godina. Trenutno dostupni podaci o primjeni alendronatne kiseline u pedijatrijskoj populaciji opisani su u dijelu 5.1.

### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Kako bi se osigurala zadovoljavajuća apsorpcija alendronata, tabletu treba uzeti samo s običnom vodom najmanje 30 minuta prije uzimanja prvog dnevnog obroka hrane, pića ili drugog lijeka. Druga pića (uključujući i mineralnu vodu), hrana i neki lijekovi mogu smanjiti apsorpciju alendronata (vidjeti dio 4.5).

***Kako bi lijek što prije dospio u želudac i tako smanjio rizik od pojave lokalnog nadražaja, nadražaja jednjaka, odnosno drugih nuspojava (vidjeti dio 4.4):***

- tableta **Forosa** mora se progutati s punom čašom obične vode (najmanje 200 ml), ujutro nakon ustajanja
- tableta **Forosa** mora se progutati cijela. Bolesnice ne smiju drobiti ili žvakati tabletu, niti dopustiti da se tableta rastopi u ustima, zbog mogućnosti razvoja ulkusa orofarinksa
- bolesnice ne smiju leći dok ne pojedu svoj prvi dnevni obrok, koji se smije uzeti najranije 30 minuta nakon što su uzele tabletu
- bolesnice ne smiju leći najmanje 30 minuta nakon uzimanja lijeka
- tablete **Forosa** se ne smiju uzimati navečer prije spavanja niti ujutro prije ustajanja.

Bolesnice moraju uzimati nadomjeske kalcija i vitamina D, ako je njihov unos hranom nedovoljan (vidjeti dio 4.4).

Primjena tableta od 70 mg alendronata nije ispitana u liječenju osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima.

### **4.3 Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- abnormalnosti jednjaka i drugi čimbenici koji usporavaju njegovo pražnjenje, kao što su suženje ili ahalazija
- nemogućnost stajanja ili uspravnog sjedenja tijekom najmanje 30 minuta
- hipokalcemija

Također vidjeti dio 4.4.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Nuspojave gornjeg dijela probavnog sustava

Alendronat može lokalno nadražiti sluznicu gornjeg dijela probavnog sustava. Zbog mogućnosti pogoršanja već postojeće bolesti, alendronat se mora s oprezom primjenjivati u bolesnica s aktivnim tegobama u gornjem dijelu probavnog sustava kao što su disfagija, bolesti jednjaka, gastritis, duodenitis ili ulkus, ili bolesnicama koje su u posljednjih godinu dana preboljele tešku bolest probavnog sustava, kao na primjer peptički ulkus, aktivno krvarenje iz probavnog sustava ili kirurški zahvat u gornjem dijelu probavnog sustava, osim piloroplastike (vidjeti dio 4.3). U bolesnica s dijagnozom Barretovog jednjaka, liječnik koji propisuje ovaj lijek mora procijeniti korist liječenja alendronatom u odnosu na moguće rizike u svake pojedine bolesnice.

U bolesnica koje su uzimale alendronat prijavljene su nuspojave vezane uz jednjak koje su u nekim slučajevima bile ozbiljne i zahtijevale liječenje u bolnici, kao što su ezofagitis, erozije i ulkus jednjaka, što je u rijetkim slučajevima bilo praćeno suženjem jednjaka. Liječnici stoga moraju pažljivo pratiti pojavu svakog znaka ili simptoma koji upućuje na moguće nuspojave vezane uz jednjak, a bolesnice se mora upozoriti da prekinu liječenje alendronatom i odmah zatraže liječničku pomoć ako se pojave

simptomi nadražaja jednjaka kao što su otežano i bolno gutanje, bolovi iza prsne kosti, žgaravica ili njezino pogoršanje (vidjeti dio 4.8.).

Čini se da je rizik od teških nuspojava vezanih uz jednjak veći u bolesnica koje ne uzimaju alendronat na propisani način i/ili koje ga nastavljaju uzimati i nakon pojave simptoma koji ukazuju na nadražaj jednjaka. Zbog toga je vrlo važno da bolesnica dobije i potpuno razumije cjelovite upute o uzimanju lijeka (vidjeti dio 4.2). Bolesnice se mora upozoriti da se zbog nepridržavanja uputa može povećati rizik od pojave tegoba s jednjakom.

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

### Osteonekroza čeljusti

U bolesnica s malignom bolešću koje su bile liječene uglavnom intravenskom primjenom bisfosfonata prijavljena je osteonekroza čeljusti, obično vezana uz ekstrakciju zuba i/ili lokalnu infekciju (uključujući osteomijelitis). Velik broj ovih bolesnica je također liječen kemoterapijom i kortikosteroidima. Osteonekroza čeljusti je prijavljena i u bolesnica s osteoporozom koje su liječene oralnim bisfosfonatima.

Prilikom procjene rizika za razvoj osteonekroze čeljusti u svake pojedine bolesnice, u obzir se moraju uzeti sljedeći čimbenici rizika:

- potentnost bisfosfonata (najveća za zoledronatnu kiselinu), put primjene (vidjeti gore) i kumulativna doza
- maligna bolest, kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi, inhibitori angiogeneze, pušenje
- anamneza bolesti zuba, loša oralna higijena, bolesti parodonta, invazivni stomatološki zahvati i neodgovarajuća zubna proteza.

Prije početka liječenja oralnim bisfosfonatima kod bolesnica s lošim dentalnim statusom neophodno je razmotriti stomatološki pregled i primjenu odgovarajućih preventivnih stomatoloških mjera.

Za vrijeme liječenja ove bolesnice moraju izbjegavati invazivne stomatološke zahvate, ako je to moguće. U bolesnica u kojih se u vrijeme liječenja bisfosfonatima razvije osteonekroza čeljusti, dentalni kirurški zahvati mogu pogoršati stanje. Za bolesnice koje trebaju stomatološki zahvat nema raspoloživih podataka koji bi pokazali da prekid liječenja bisfosfonatima smanjuje rizik od razvoja osteonekroze čeljusti. Klinička prosudba odgovornog liječnika mora biti osnova plana liječenja prilagođenog svakoj pojedinoj bolesnici na osnovi procjene individualne koristi i rizika.

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

### Osteonekroza vanjskog slušnog kanala

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala prijavljena je s bisfosfonatima, uglavnom povezana s dugoročnom terapijom. Mogući faktori rizika osteonekroze vanjskog slušnog kanala uključuju uporabu steroida i kemoterapiju i/ili lokalne faktore rizika poput infekcije ili traume. Mogućnost osteonekroze vanjskog slušnog kanala potrebno je razmotriti u bolesnika koji primaju bisfosfonate, a koji imaju simptome koji zahvaćaju uho uključujući bol ili iscjedak ili kronične infekcije uha.

### Bolovi u mišićno-koštanom sustavu

U bolesnica koje uzimaju bisfosfonate prijavljena je bol u kostima, zglobovima i/ili mišićima. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet ovi simptomi su rijetko bili teški i/ili onesposobljavajući (vidjeti dio 4.8). Simptomi su se javljali u rasponu od jednog dana do nekoliko mjeseci nakon početka liječenja. U većine bolesnica simptomi su se povukli nakon prekida liječenja. U dijela bolesnica je nakon ponovnog uvođenja istog lijeka ili drugog bisfosfonata došlo do ponovne pojave simptoma.

### Atipični prijelomi femura

U bolesnica koje su liječene bisfosfonatima, zabilježeni su atipični subtrohanterični i dijafizealni prijelomi bedrene kosti, posebno u bolesnica koje su primale dugotrajnu terapiju za osteoporozu. Takvi poprečni ili kosi kratki prijelomi mogu se pojaviti bilo gdje duž bedrene kosti od malog trohantera do suprakondilarnog dijela. Ovi se prijelomi obično javljaju nakon minimalne ili nikakve traume, a neke bolesnice osjećaju bol u području bedra ili prepone, pri čemu često na snimci postoje obilježja stresnog prijeloma, tjednima ili mjesecima prije nego što je vidljiv potpun prijelom bedrene kosti. Prijelomi često mogu biti bilateralni; stoga se u bolesnica koje se liječe bisfosfonatima, a imaju prijelom trupa jedne bedrene kosti, mora pregledati i kontralateralna bedrena kost. Prijavljeno je i slabo cijeljenje takvih prijeloma. U bolesnica sa sumnjom na atipični prijelom bedrene kosti treba za vrijeme evaluacije bolesnica razmotriti prekid liječenja bifosfonatima, na temelju individualne ocjene koristi i rizika.

Za vrijeme liječenja bisfosfonatima bolesnice se mora uputiti da prijave bilo kakvu bol u području bedara, kuka ili prepona, a svaku bolesnicu s takvim simptomima mora se pregledati zbog mogućeg nepotpunog prijeloma bedrene kosti.

### Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza.

Nakon stavljanja lijeka u promet, rijetko su prijavljene teške kožne reakcije uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu.

### Oštećenje funkcije bubrega

Primjena alendronata se ne preporučuje u bolesnica s bubrežnim oštećenjem u kojih je klirens kreatinina manji od 35 ml/min (vidjeti dio 4.2).

### Metabolizam minerala i kostiju

Neophodno je razmotriti i druge uzroke osteoporoze osim manjka estrogena ili visoke životne dobi.

Prije početka liječenja alendronatom mora se korigirati hipokalcemija (vidjeti dio 4.3). Učinkovito se moraju liječiti i drugi poremećaji koji utječu na metabolizam minerala (npr. manjak vitamina D i hipoparatiroidizam) prije početka liječenja ovim lijekom. U bolesnica s ovim stanjem potrebno je pratiti razinu kalcija u serumu i simptome hipokalcemije tijekom liječenja alendronatom.

Zbog pozitivnih učinaka alendronata na povećanje mineralizacije kostiju, može doći do manjeg asimptomatskog smanjenja razine kalcija i fosfata u serumu, osobito u bolesnica koje uzimaju glukokortikoide, pa one mogu imati smanjenu apsorpciju kalcija. Ipak, zabilježeni su i rijetki slučajevi simptomatske hipokalcemije, od kojih su neki bili teški i obično su se javljali u bolesnica s predisponirajućim stanjima (kao što su hipoparatiroidizam, nedostatak vitamina D i malapsorpcija kalcija).

Zbog toga je u bolesnica koje se liječe glukokortikoidima važno osigurati dostatan unos kalcija i vitamina D.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ako se uzimaju istodobno, hrana, piće (uključujući i mineralnu vodu), nadomjesci kalcija, antacidi i neki lijekovi koji se uzimaju oralnim putem, mogu utjecati na apsorpciju alendronata. Zbog toga nakon uzimanja alendronata bolesnice moraju pričekati najmanje 30 minuta prije uzimanja bilo kojeg drugog lijeka oralnim putem (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Ne očekuju se druge klinički značajne interakcije s lijekovima. U kliničkim su ispitivanjima neke bolesnice primale estrogen (intravaginalno, transdermalno ili oralnim putem) istovremeno s alendronatom. Nisu primijećeni štetni učinci koji bi se mogli pripisati njihovoj istodobnoj uporabi.

S obzirom da je primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) povezana s iritacijom gastrointestinalne sluznice, neophodan je oprez kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s alendronatom.

Premda nisu provedena posebna ispitivanja interakcija, u kliničkim se ispitivanjima alendronat primjenjivao istodobno s velikim brojem uobičajeno propisivanih lijekova, a da pritom nisu zabilježene klinički značajne štetne interakcije.

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Alendronat se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Nema odgovarajućih podataka o primjeni alendronata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost. Primjena alendronata kod trudnih štakorica uzrokovala je otežan okot povezan s hipokalcemijom (vidjeti dio 5.3).

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se alendronat u majčino mlijeko. S obzirom na indikaciju, žene koje doje ne smiju uzimati alendronat.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U bolesnica se mogu razviti određene nuspojave (npr. zamagljen vid, omaglicu i jake bolove u kostima, mišićima ili zglobovima (vidjeti dio 4.8.)) koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

Jednogodišnje istraživanje provedeno u žena nakon menopauze koje su imale osteoporozu, pokazalo je kako je ukupna sigurnost i podnošljivost primjene tableta od 70 mg alendronata jednom tjedno (n = 519), bila slična kao i pri uzimanju alendronata u dozi 10 mg dnevno (n = 370).

U dva jednako dizajnirana trogodišnja ispitivanja provedena u žena nakon menopauze (10 mg alendronata: n = 196, placebo: n = 397), ukupna sigurnost i podnošljivost primjene alendronata u dozi 10 mg na dan u odnosu na placebo bila je slična.

U donjoj tablici prikazane su nuspojave čiju su povezanost s lijekom istraživači ocijenili kao moguću, vjerojatnu ili sigurnu, ukoliko su se pojavile u  $\geq 1$  % ispitanika u jednoj od ispitivanih skupine, u jednogodišnjem istraživanju, odnosno u  $\geq 1$  % ispitanika u trogodišnjim istraživanjima u bolesnica koje su primale 10 mg alendronata dnevno, a učestalost pojavljivanja bila je veća nego u bolesnica koje su primale placebo.

|  | Jednogodišnje istraživanje                                  |  | Trogodišnja istraživanja                     |                           |
|--|---|--|--|---------------------------|
|  | Alendronat<br>70 mg jedanput<br>na tjedan<br>(n = 519)<br>% | Alendronat<br>10 mg na dan<br>(n = 370)<br>% | Alendronat<br>10 mg na dan<br>(n = 196)<br>% | Placebo<br>(n = 397)<br>% |
| <b><i>Poremećaji probavnog sustava</i></b> |   |  |  |                           |
| Bolovi u abdomenu                          | 3,7   | 3,0  | 6,6  | 4,8                       |
| Dispepsija                                 | 2,7   | 2,2  | 3,6  | 3,5                       |
| Gastroezofagealni refluks                  | 1,9   | 2,4  | 2,0  | 4,3                       |

|   |     |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|-----|
| Mučnina   | 1,9 | 2,4 | 3,6 | 4,0 |
| Nadutost abdomena   | 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 |
| Želučani ulkus  | 0,0 | 1,1 | 0,0 | 0,0 |
| Ezofagealni ulkus   | 0,0 | 0,0 | 1,5 | 0,0 |
| <b><i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i></b>  |     |     |     |     |
| Bol u mišićno-koštanom sustavu (u kostima, mišićima ili zglobovima) | 2,9 | 3,2 | 4,1 | 2,5 |
| Grčevi u mišićima   | 0,2 | 1,1 | 0,0 | 1,0 |
| <b><i>Poremećaji živčanog sustava</i></b>                           |     |     |     |     |
| Glavobolja  | 0,4 | 0,3 | 2,6 | 1,5 |

Tijekom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su i druge nuspojave koje su navedene u nastavku teksta.

Prema učestalosti, nuspojave mogu biti: vrlo česte ( $\geq 1/10$ ), česte ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje česte ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetke ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetke ( $< 1/10000$ ) ili nepoznate (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

#### *Poremećaji imunološkog sustava*

Rijetko: reakcije preosjetljivosti, uključujući urtikariju i angioedem.

#### *Poremećaji metabolizma i prehrane:*

Rijetko: simptomatska hipokalcemija, često povezana s predisponirajućim stanjima (vidjeti dio 4.4).

#### *Poremećaji živčanog sustava*

Često: glavobolja, omaglica<sup>1</sup>

Manje često: disgeuzija<sup>1</sup>.

#### *Poremećaji oka*

Manje često: uveitis, skleritis i episkleritis.

#### *Poremećaji uha i labirinta*

Često: vrtoglavica<sup>1</sup>

Vrlo rijetko: osteonekroza vanjskog slušnog kanala (nuspojava razreda bisfosfonata).

#### *Poremećaji probavnog sustava*

Često: bolovi u abdomenu, dispepsija, konstipacija, dijareja, flatulencija, ezofagealni ulkus\*, disfagija\*, nadutost abdomena\*, gastroezofagealni refluks

Manje često: mučnina, povraćanje, gastritis, ezofagitis\*, ezofagealne erozije\*, melena<sup>1</sup>

Rijetko: ezofagealna striktura\*, orofaringealne ulceracije\*, perforacije, ulkusi i krvarenja u gornjem dijelu probavnog sustava (vidjeti dio 4.4).

#### *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Često: alopecija<sup>1</sup>, pruritus<sup>1</sup>

Manje često: osip, eritem



Rijetko: osip s reakcijama preosjetljivosti na svjetlo, teške kožne reakcije uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu<sup>2</sup>.

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Vrlo često: mišićno-koštana bol (u kostima, mišićima ili zglobovima), ponekad jaka<sup>1</sup> (vidjeti dio 4.4)

Često: oticanje zglobova<sup>1</sup>

Rijetko: osteonekroza čeljusti<sup>2</sup> (vidjeti dio 4.4), atipični subtrohanterični i dijafizealni prijelomi bedrene kosti (nuspojava razreda bisfosfonata).

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: astenija<sup>1</sup>, periferni edem<sup>1</sup>

Manje često: prolazni simptomi kao što su odgovor akutne faze (mialgija, opće loše stanje i rijetko vrućica), koji se obično javljaju na početku liječenja<sup>1</sup>.

\* Vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

<sup>1</sup> Učestalost u kliničkim ispitivanjima bila je slična u skupini koja je uzimala lijek i u skupini koja je uzimala placebo.

<sup>2</sup> Ove nuspojave su zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet. Na temelju podataka iz odgovarajućih kliničkih ispitivanja učestalost je procijenjena kao rijetka.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

Predoziranje nakon peroralne primjene može uzrokovati hipokalcemiju, hipofosfatemiju i štetne događaje vezane uz gornji dio probavnog sustava, kao što su želučane smetnje, žgaravica, ezofagitis, gastritis ili ulkus.

Nema raspoloživih specifičnih podataka o liječenju predoziranja alendronatom. Bolesnici se treba dati mlijeko ili antacidi, koji će vezati alendronat. Zbog opasnosti od nadražaja sluznice jednjaka ne smije se izazivati povraćanje, a bolesnica treba ostati u uspravnom položaju.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

**Farmakoterapijska skupina:** Pripravci za liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati.

ATK oznaka: M05BA04

#### Mehanizam djelovanja

Djelatna tvar Forosa tableta, natrijev alendronat trihidrat je bisfosfonat koji inhibira resorpciju kosti posredovanu osteoklastima, bez izravnog utjecaja na stvaranje kosti. Neklinička ispitivanja su pokazala kako se alendronat veže ponajprije na mjesta aktivne resorpcije kostiju. Aktivnost osteoklasta je inhibirana, međutim, nema učinka na stvaranje i vezanje osteoklasta. Kost koja se stvara tijekom liječenja alendronatom je normalne kakvoće.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

*Liječenje osteoporoze u žena nakon menopauze*

**O osteoporozu govorimo kada je mineralna gustoća kostiju (engl. bone mass density, BMD) kralježnice ili kuka za 2,5 SD (standardna devijacija) manja od prosječne vrijednosti u zdravoj mladoj populaciji ili kada je zbog krhkosti dolazilo do lomova kostiju, neovisno o BMD-u.**

Terapijska ekvivalencija u doziranju alendronata od 70 mg jedanput na tjedan (n = 519) i alendronata od 10 mg jedanput na dan (n = 370) dokazana je u jednogodišnjem multicentričnom istraživanju provedenom u žena u postmenopauzi koje su imale osteoporozu. Prosječno povećanje BMD-a u odnosu na početne vrijednosti u lumbalnom djelu kralježnice s obzirom na početne vrijednosti nakon godine dana ispitivanja iznosio je 5,1 % (95 % interval pouzdanosti: 4,8; 5,4 %) u skupini koja je primala 70 mg alendronata tjedno i 5,4 % (95 % interval pouzdanosti: 5,0; 5,8 %) u skupini koja je primala 10 mg alendronata na dan. Prosječna povećanja BMD-a iznosila su 2,3 % i 2,9 % u vratu bedrene kosti te 2,9 % i 3,1 % u kukovima bolesnica koje su primale 70 mg alendronata jedanput tjedno ili 10 mg alendronata jedanput dnevno. Obje skupine imale su sličan porast BMD-a i na drugim dijelovima skeleta.

Učinak alendronata na gustoću kosti i učestalost pojavljivanja prijeloma u žena u postmenopauzi ispitan je u dvije jednako osmišljene studije učinkovitosti, (n = 994) kao i u istraživanju pojavnosti prijeloma (FIT=Fracture Intervention Trial, n = 6459).

U ranim ispitivanjima učinkovitosti, prosječna mineralna gustoća kostiju u trogodišnjem razdoblju povećala se nakon primjene 10 mg alendronata dnevno, za 8,8 % u kralježnici, za 5,9 % u vratu bedrene kosti i za 7,8 % u trohanteru, u odnosu na placebo. Značajno se povećao i cjelokupni tjelesni BMD. U bolesnica koje su primale alendronat, u odnosu na one koje su primale placebo, zabilježeno je 48 % manje prijeloma jednog ili više kralješaka (alendronat 3,2 % vs. placebo 6,2 %). Tijekom dvogodišnjeg nastavka ovih ispitivanja nastavila se povećavati BMD kralježnice i trohantera. Vrijednosti BMD-a vrata bedrene kosti i cijelog koštanog sustava očuvale su se na dosegnutoj razini.

Istraživanje FIT sastojalo se od dvaju placebo kontroliranih ispitivanja u kojima je alendronat primjenjivan kao dnevna terapija (u dozi od po 5 mg na dan u trajanju od dvije godine, te u dozi od 10 mg na dan u trajanju od još jedne ili dvije dodatne godine):

FIT 1: Trogodišnje istraživanje provedeno u 2027 bolesnica koje su pri uključivanju u ispitivanje imale najmanje jedan (kompresijski) prijelom kralješka. U tom je ispitivanju dnevna doza alendronata smanjila incidenciju jednog ili više novih prijeloma kralješaka za 47 % (alendronat 7,9 % vs. placebo 15 %). Osim toga, uočeno je statistički značajno smanjenje učestalosti prijeloma kuka (1,1 % vs. 2,2 %, smanjenje od 51 %).

FIT 2: Četverogodišnje istraživanje u 4432 bolesnice s niskom vrijednosti koštane mase, ali bez prethodnih prijeloma kralješka pri uključivanju u ispitivanje. U tom ispitivanju, utvrđena je značajna razlika pri analizi podskupine žena s osteoporozom (37 % ukupne populacije koja je imala osteoporozu u skladu s gore navedenom definicijom osteoporoze) u učestalosti lomova kuka (alendronat 1,0 % nasuprot placebo 2,2 %, smanjenje od 56 %) i u učestalosti jednog ili više novih prijeloma kralješaka (2,9 % nasuprot 5,8 %, smanjenje od 50 %).

*Nalazi laboratorijskih pretraga*

U kliničkim je ispitivanjima uočeno asimptomatsko, blago i prolazno sniženje serumskog kalcija u približno 18% i fosfata u približno 10% bolesnica koje su uzimale alendronat u dozi od 10 mg na dan u usporedbi s 12%, odnosno 3% u bolesnica koje su primale placebo. Učestalost sniženja serumskog kalcija na <8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) i serumskog fosfata na ≤ 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) bila je slična u objema ispitivanim skupinama.

Pedijatrijska populacija

Natrijev alendronat je ispitan u manjeg broja bolesnika mlađih od 18 godina oboljelih od osteogenesis imperfecta. Dobiveni podaci nisu dovoljni da opravdaju primjenu natrijevog alendronata u pedijatrijskoj populaciji s dijagnozom osteogenesis imperfecta.



## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

U odnosu na intravenski primijenjenu referentnu dozu, prosječna oralna bioraspoloživost alendronata u žena iznosila je 0,64 % za doze između 5 i 70 mg koje su primijenjene ujutro natašte i dva sata prije standardiziranog doručka. Bioraspoloživost se na sličan način smanjivala na približno 0,46 % ako se alendronat uzimao jedan sat, odnosno na 0,39 % kada se uzimao pola sata prije standardiziranog doručka. U kliničkim ispitivanjima osteoporoze alendronat je bio učinkovit kada se uzimao najmanje 30 minuta prije prvog obroka ili napitka u danu. Bioraspoloživost je bila zanemariva kada su bolesnice uzimale alendronat zajedno sa standardiziranim doručkom ili do dva sata nakon njega. Istodobna primjena alendronata s kavom ili narančinim sokom smanjila je njegovu bioraspoloživost za oko 60 %. U zdravih osoba oralna primjena prednizolona (20 mg tri puta dnevno tijekom pet dana) nije rezultirala klinički značajnim promjenama bioraspoloživosti oralno primijenjenog alendronata (prosječno povećanje se kretalo od 20 % do 44 %).

### Distribucija

Ispitivanja na štakorima su pokazala da se alendronat nakon intravenske primjene u dozi od 1 mg/kg prolazno raspodjeljuje u meka tkiva, ali se nakon toga brzo preraspodjeljuje u kosti ili izlučuje mokraćom. Srednji volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže, uz izostavljanje kostiju, u ljudi iznosi najmanje 28 litara. Koncentracija alendronata u plazmi nakon oralne primjene terapijskih doza (< 5 ng/ml) preniska je za analitičko dokazivanje. Približno 78 % doze veže se za proteine u ljudskoj plazmi.

### Biotransformacija

Nema dokaza da se alendronat metabolizira u životinja ili u ljudi.

### Eliminacija

Nakon primjene jednokratne intravenske doze (<sup>14</sup>C) alendronata, približno 50 % radioaktivnosti izlučilo se mokraćom tijekom 72 sata, a malo ili gotovo ništa radioaktivnosti našlo se u fecesu. Nakon primjene jednokratne intravenske doze od 10 mg, bubrežni klirens alendronata iznosio je 71 ml/min, a sistemski klirens nije prelazio 200 ml/min. Koncentracija u plazmi snizila se za više od 95 % unutar šest sati nakon intravenske primjene lijeka. Terminalno poluvrijeme eliminacije u ljudi procjenjuje se na više od 10 godina, što je odraz njegova otpuštanja iz skeleta. Alendronat se ne izlučuje acidobaznim transportnim sustavima u bubrezima štakora, te se zbog toga ne očekuje utjecaj na izlučivanje drugih lijekova putem tih sustava u ljudi.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Neklinička ispitivanja pokazuju da se lijek koji se ne pohrani u kostima brzo izlučuje mokraćom. Nisu utvrđeni nikakvi znakovi zasićenja u kostima nakon dugotrajne primjene kumulativnih intravenskih doza do ukupno 35 mg/kg u životinja. Iako nema kliničkih podataka, vjerojatno je, da će kao kod životinja, izlučivanje alendronata putem bubrega biti smanjeno u bolesnica s oštećenom funkcijom bubrega. Stoga se u ovih bolesnica može očekivati opsežnije nakupljanje alendronata u kostima (vidjeti dio 4.2).

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci, zasnovani na uobičajenim ispitivanjima neškodljivosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenosti ne ukazuju na poseban rizik primjene lijeka u ljudi. Ispitivanja na ženama štakora ukazala su na povezanost tretiranja alendronatom u trudnoći i distocije tijekom poroda, što je bilo u vezi s hipokalcemijom. Ispitivanja u kojima su štakorima davane visoke doze su ukazala na veću učestalost nepotpune osifikacije fetusa. Značaj ove pojave za ljude nije poznat.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Jezgra:

celuloza, mikrokristalična  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
karmelozanatrij, umrežena  
magnezijev stearat

Ovojnica:

celuloza, mikrokristalična  
karagenan  
makrogol 8000

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek čuvati u originalnom pakiranju.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

4 (1x4) filmom obložene tablete u OPA/Al/PVC//Al blisteru.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10 000 Zagreb

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-217938343

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

19. studeni 2008./30. rujna 2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Rujan, 2019.