

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Alendronate Teva 70 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje acidum alendronicum 70 mg (ve formě natrii alendronas monohydricus 81,2 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Popis přípravku: bílé až téměř bílé, ploché kulaté tablety se zkosenými hranami, na jedné straně je vyraženo „T“, hladké na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Alendronate Teva je indikován k léčbě postmenopauzální osteoporózy u dospělých. Snižuje riziko zlomenin obratlů a celkového proximálního konce femuru.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna 70 mg tableta jednou týdně.

Pacientky je nutno poučit, že v případě, že vynechají dávku přípravku Alendronate Teva, musí užít jednu tabletu ráno poté, co si vzpomenou. Nesmějí užívat dvě tablety ve stejný den, ale musí opět užívat jednu tabletu jednou týdně v původně zvolený den.

Optimální délka léčby bisfosfonáty u osteoporózy nebyla zatím stanovena. Nutnost pokračování v léčbě je třeba pravidelně opakovaně hodnotit s ohledem na prospěch a možná rizika přípravku Alendronate Teva u jednotlivé pacientky, a to zvláště po 5 letech léčby a později.

Starší pacientky

V klinických studiích nebyl zjištěn žádný rozdíl v účinnosti ani profilu bezpečnosti alendronátu v závislosti na věku. Proto není nutno dávkování u starších pacientek nijak upravovat.

Porucha funkce ledvin

U pacientek s clearance kreatininu vyšší než 35 ml/min není nutno dávkování nijak upravovat.

Alendronát se u pacientek s poruchou funkce ledvin, kde hodnota clearance kreatininu je nižší než 35 ml/min, kvůli nedostatku zkušeností nedoporučuje.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Alendronate Teva u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Děti mladší 18 let nemají tento přípravek užívat. V současnosti dostupné údaje pro kyselinu alendronovou u pediatrické populace jsou popsány v bodě 5.1.

Způsob podání Perorální podání.

Pro zajištění požadované absorpce alendronátu:

Přípravek Alendronate Teva se musí užívat nejméně 30 minut před prvním jídlem, nápojem nebo léčivým přípravkem daného dne, pouze s čistou vodou. Ostatní nápoje (včetně minerální vody), potraviny i některé léčivé přípravky pravděpodobně snižují absorpci alendronátu (viz bod 4.5).

Pro usnadnění průchodu tablety do žaludku a zabránění možnému lokálnímu podráždění a podráždění jícnu/ nežádoucím účinkům (viz bod 4.4):

- Alendronate Teva se musí užívat až poté, co pacientka vstane. Přípravek je nutno zapít plnou sklenicí vody (ne méně než 200 ml).
- Pacientky musí spolknout celou tabletu přípravku Alendronate Teva. Pacientky nesmí tabletu drtit nebo žvýkat nebo nechat rozpustit v ústech kvůli možnosti orofaryngeální ulcerace.
- Pacientky si nesmí po užití přípravku Alendronate Teva lehnout po dobu alespoň 30 minut a zároveň do doby po prvním jídle.
- Přípravek Alendronate Teva se nesmí užívat před spaním nebo předtím, než pacientka ráno vstane.

Jestliže je příjem vápníku a vitamínu D v potravě nedostatečný, pacientky musí dostávat doplňkový vápník a vitamin D (viz bod 4.4).

Kyselina alendronová 70 mg nebyla studována v léčbě glukokortikoidy indukované osteoporózy.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Abnormality jícnu a další faktory, které zpomalují jeho vyprazdňování, jako je striktura nebo achalazie.
- Neschopnost stát nebo sedět vzpřímeně alespoň 30 minut.
- Hypokalcemie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nežádoucí účinky v horní části gastrointestinálního traktu

Alendronát může způsobit lokální podráždění sliznice horní části gastrointestinálního traktu. Vzhledem k možnosti zhoršení základního onemocnění je opatrnost nutná v případech, kdy se alendronát podává pacientkám s aktivními poruchami funkce horní části gastrointestinálního traktu, jako je dysfagie, onemocnění jícnu, gastritida, duodenitida, vředy, případně závažné onemocnění gastrointestinálního traktu v nedávné minulosti (během předešlého roku), jako jsou peptické vředy nebo aktivní krvácení do gastrointestinálního traktu nebo chirurgické zákroky v horní části gastrointestinálního traktu, kromě pyloroplastiky (viz bod 4.3). U pacientek s diagnózou Barretova jícnu by měl předepisující lékař zvážit přínos a možná rizika alendronátu u každé jednotlivé pacientky.

U pacientek, které užívaly alendronát, byly hlášeny nežádoucí reakce v jícnu (někdy závažné a vyžadující hospitalizaci), jako například ezofagitida, jícnové vředy a eroze jícnu, po nichž vzácně následovala striktura jícnu. Lékař proto musí pozorně sledovat jakékoli případné známky nebo symptomy signalizující možnou reakci jícnu, pacientky je nutno poučit, aby v případě výskytu příznaků podráždění jícnu, jako je dysfagie, bolest při polykání nebo retrosternální bolest a nové nebo zhoršené pálení žáhy, vysadily alendronát a vyhledaly lékařskou pomoc (viz bod 4.8).

Ukázalo se, že riziko závažných nežádoucích reakcí na jícen je vyšší u pacientek, které nedodrží správný způsob užívání alendronátu a/ nebo které pokračují v užívání alendronátu, i pokud se u nich objeví příznaky podráždění jícnu. Proto je velice důležité, aby pacientky dostaly všechny pokyny k užívání a aby jim porozuměly (viz bod 4.2). Pacientky by měly být informovány, že zanedbání těchto

pokynů může zvýšit riziko ezofageálních problémů.

I když během rozsáhlých klinických studií nebylo pozorováno zvýšené riziko, vzácně se vyskytla hlášení (postmarketingová) výskytu žaludečních a duodenálních vředů, některé z nich závažné a s komplikacemi (viz bod 4.8).

Osteonekróza čelisti

Osteonekróza čelisti, obvykle spojovaná s extrakcí zubu a/ nebo místní infekcí (včetně osteomyelitidy) byla pozorována u pacientek s rakovinou, které užívaly léčebné režimy zahrnující bisfosfonáty podávané zejména intravenózně. Mnoho z těchto pacientek také dostávalo chemoterapii nebo kortikosteroidy. Osteonekróza čelisti byla také hlášena u pacientek s osteoporózou, které dostávaly perorální bisfosfonáty.

Pokud je vyhodnocováno individuální riziko rozvoje osteonekrózy čelisti, měly by být zváženy následující rizikové faktory:

- Účinek bisfosfonátů (největší u kyseliny zolendronové), cesta podání (viz výše) a kumulativní dávka
- Rakovina, chemoterapie, radioterapie, kortikosteroidy, inhibitory angiogeneze, kouření
- Stomatologické onemocnění v anamnéze, špatná ústní hygiena, onemocnění periodontu, invazivní zubní zákroky a špatně padnoucí umělý chrup.

U pacientek se špatným stavem zubů je třeba před zahájením léčby perorálními bisfosfonáty zvážit zubní vyšetření a vhodná preventivní opatření.

Pokud je to možné, měly by se tyto pacientky při léčbě vyhnout invazivním stomatologickým výkonům. U pacientek, u kterých se při léčbě bisfosfonáty objevila osteonekróza čelisti, může stomatologická operace zhoršit stav. Pro pacientky, které potřebují stomatologické výkony, nejsou žádné dostupné údaje, které by naznačovaly, zda přerušení léčby bisfosfonáty snižuje riziko osteonekrózy čelisti. Plán postupu léčby pro jednotlivé pacientky by se měl řídit podle klinického posouzení ošetřujícího lékaře založeného na individuálním hodnocení poměru přínos/ riziko.

Během léčby bisfosfonáty by měly být všechny pacientky vyzývány, aby dodržovaly dobrou ústní hygienu, podstupovaly pravidelné prohlídky chrupu a hlásily všechny ústní příznaky, jako uvolnění zubů, bolest nebo otok.

Osteonekróza zevního zvukovodu

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byla hlášena osteonekróza zevního zvukovodu, zejména při dlouhodobém podávání. Mezi možné rizikové faktory osteonekrózy zevního zvukovodu patří používání steroidů a chemoterapie a/nebo lokální rizikové faktory, jako například infekce nebo trauma. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří mají ušní symptomy, jako je bolest nebo výtok, nebo chronické infekce ucha.

Bolesti svalové a kosterní soustavy

Pacienti užívací bisfosfonáty uváděli bolest kostí, kloubů a/nebo svalů. Z postmarketingových zkušeností byly tyto příznaky pouze vzácně závažné a/nebo invalidizující (viz bod 4.8). Doba od nástupu příznaků se pohybovala od jednoho dne do několik měsíců po zahájení léčby. Po vysazení léčby došlo u většiny pacientů ke zmírnění příznaků. U menší skupiny pacientů došlo při opětovné expozici popisovanému přípravku nebo jinému bisfosfonátu k recidivě příznaků.

Atypické zlomeniny femuru

Při léčbě bisfosfonáty byly hlášeny atypické subtrochanterické a diafyzální fraktury stehenní kosti, především u pacientů léčených dlouhodobě pro osteoporózu. Tyto příčné nebo krátké šikmé fraktury se mohou objevit kdekoli po celé délce stehenní kosti, od oblasti těsně pod malým trochanterem až do části těsně nad suprakondylickým rozšířením. Tyto fraktury se objevují po minimálním nebo žádném traumatu, přičemž u některých pacientů se objevují bolesti ve stehně nebo třísech, často doprovázené obrazem stresových fraktur týdny až měsíce před projevy úplné fraktury stehenní kosti. Fraktury jsou často oboustranné; proto je nutno u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří utrpěli frakturu těla stehenní kosti, vyšetřit kontralaterální femur. Rovněž bylo hlášeno špatné hojení těchto fraktur. V průběhu vyšetřování pacientů s podezřením na atypickou frakturu stehenní kosti je nutno na základě individuálního vyhodnocení poměru rizik a přínosů zvážit ukončení léčby bisfosfonáty.

Během léčby bisfosfonáty je nutno pacienty poučit, aby hlásili veškeré bolesti ve stehně, kyčlích

nebo tříselech, přičemž každý pacient udávající takové symptomy musí být vyšetřen na neúplnou frakturu stehenní kosti.

Porucha funkce ledvin

Nedoporučuje se podávat alendronát pacientkám s poruchou funkce ledvin v případech, kdy je hodnota clearance kreatininu nižší než 35 ml/min (viz bod 4.2).

Metabolismus kostí a minerálů

Je třeba vzít v úvahu jiné příčiny osteoporózy než deficit estrogenu a stárnutí.

Hypokalcemie musí být upravena před začátkem terapie alendronátem (viz bod 4.3).

Jiné poruchy minerálního metabolismu (jako je nedostatek vitamínu D a hypoparatyreoidismus) by měly být také účinně léčeny před zahájením terapie tímto přípravkem. U pacientek s uvedenými typy postižení je nutno během léčby přípravkem Alendronate Teva sledovat sérové koncentrace vápníku a příznaky hypokalcemie.

Vzhledem k pozitivním účinkům alendronátu na zvyšování kostní mineralizace může dojít k poklesu sérových koncentrací vápníku a fosfátu, zvláště u pacientek, které užívají glukokortikoidy, u nichž může být vstřebávání vápníku zhoršeno. Tento pokles je obvykle malý a asymptomatický. Byly však zaznamenány ojedinělé zprávy o symptomatické hypokalcemii, která byla občas závažná a často se vyskytla u pacientek s predisponujícími onemocněními (např. hypoparatyreoidismem, nedostatkem vitamínu D a malabsorpcí vápníku).

U pacientek užívajících glukokortikoidy je proto obzvláště důležité zajistit dostatečný příjem vápníku a vitamínu D.

V postmarketingovém sledování byly vzácně hlášeny závažné kožní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy.

Pomocná látka

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Je pravděpodobné, že absorpce kyseliny alendronové bude zhoršena při souběžném podání s jídlem a nápoji (včetně minerální vody), kalciovými přípravky, antacidy a některými perorálně užívanými léčivými přípravky. Proto musí pacientky po užití alendronátu počkat alespoň 30 minut před tím, než perorálně užijí nějaký další lék (viz body 4.2 a 5.2).

Nepředpokládají se žádné jiné klinicky významné interakce s léčivými přípravky. V klinických studiích dostávala řada pacientek současně s alendronátem estrogen (intravaginálně, transdermálně nebo perorálně). Nebyly pozorovány žádné nežádoucí reakce, které by bylo možno připisovat jejich současnému užívání.

Protože je užívání nesteroidních antirevmatik (NSAID) spojeno s podrážděním trávicího traktu, je při současném užívání alendronátu zapotřebí opatrnosti.

I když konkrétní studie interakcí nebyly provedeny, byl v klinických studiích alendronát užíván souběžně s celou řadou běžně předepisovaných léků bez průkazu klinických nežádoucích interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o užívání alendronátu u těhotných žen jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Alendronát podávaný březím potkaním samicím

vyvolával dystokii v souvislosti s hypokalcemií (viz bod 5.3).
Přípravek Alendronate Teva se během těhotenství nemá používat.

Kojení

Není známo, zda se alendronát/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Přípravek Alendronate Teva nesmí být užíván během kojení.

Fertilita

Bisfosfonáty jsou inkorporovány do kostní matrix, z níž se postupně uvolňují po řadu let. Množství bisfosfonátu inkorporované do dospělé kosti, a tedy množství, které je k dispozici přístupné ke zpětnému uvolňování do systémové cirkulace, je přímo závislé na dávce a době, po kterou je bisfosfonát užíván (viz bod 5.2). Ohledně rizika pro lidský plod nejsou k dispozici žádné údaje. Existuje však teoretické riziko poškození plodu, zejména kostry, pokud žena po dokončení léčby bisfosfonáty otěhotní. Vliv proměnných, jako je doba mezi ukončením léčby bisfosfonáty a otěhotněním, konkrétně užívaný bisfosfonát a cesta podání (intravenózní versus perorální), na míru rizika nebyl hodnocen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Alendronate Teva nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacientky mohou být postiženy určitými nežádoucími účinky (např. rozmazané vidění, závrat' a silná bolest kostí, svalů nebo kloubů (viz bod 4.8)), které mohou ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V jednoleté studii postmenopauzálních žen s osteoporózou byly celkové profily bezpečnosti alendronátu 70 mg (n = 519) a alendronátu v dávce 10 mg/den (n = 370) podobné.

Ve dvou tříletých studiích prakticky shodného uspořádání, provedených u postmenopauzálních žen (alendronát 10 mg: n=196, placebo: n=397) byl celkový profil bezpečnosti alendronátu 10 mg/den a placebo podobný.

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny hodnotícími lékaři jako možné, pravděpodobně nebo určité související s užíváním léčivé látky, jsou uvedeny níže v případě, že se vyskytly buď u ≥ 1 % pacientek v jedné z léčebných skupin v jednoleté studii nebo u ≥ 1 % pacientek léčených alendronátem 10 mg/den a s vyšší incidencí než u pacientek užívajících placebo ve tříletých studiích:

	Jednoletá studie		Tříleté studie	
	Alendronát 70 mg tablety (n = 519) %	Alendronát 10 mg/den (n = 370) %	Alendronát 10 mg/den (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
<i>Gastrointestinální poruchy</i>				
Bolest břicha	3,7	3,0	6,	4,8
Dyspepsie	2,7	2,2	3,	3,5
Regurgitace kyselého žaludečního obsahu	1,9	2,4	2, 0	4,3
Nauzea	1,9	2,4	3,	4,0
Abdominální distenze	1,0	1,4	1,	0,8
Zácpa	0,8	1,6	3,	1,8
Průjem	0,6	0,5	3,	1,8

Dysfagie	0,4	0,5	1,	0,0
Flatulence	0,4	1,6	2,	0,5
Gastritida	0,2	1,1	0,	1,3
Žaludeční vředy	0,0	1,1	0,	0,0
Jícnové vředy	0,0	0,0	1,	0,0
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>				
Muskuloskeletální bolest (bolest kostí, svalů nebo	2,9	3,2	4, 1	2,5
Svalové křeče	0,2	1,1	0,	1,0
<i>Poruchy nervového systému</i>				
Bolesti hlavy	0,4	0,3	2,	1,5

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Během klinických studií a/ nebo po uvedení na trh byly rovněž popsány následující nežádoucí účinky:

Frekvence výskytu jsou definovány jako:

Velmi časté ($\geq 1/10$), *Časté* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *Méně časté* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), *Vzácné* ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), *Velmi vzácné* ($< 1/10\,000$), včetně izolovaných případů.

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Vzácné	hypersenzitivní reakce zahrnující kopřivku a angioedém
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Vzácné	symptomatická hypokalcemie, často ve spojení s predispozicujícími faktory [§]
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	bolest hlavy, závrat [†]
	Méně časté	dysgeuzie [†]
<i>Poruchy oka</i>	Méně časté	zánět oka (uveitida, skleritida, episkleritida)
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	Časté	vertigo [†]
	Velmi vzácné	osteonekróza zevního zvukovodu (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů)
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Časté	bolest břicha, dyspepsie, zácpa, průjem, plynatost, jícnový vřed*, dysfagie*, abdominální distenze, opakované zvracení kyselého žaludečního obsahu
	Méně časté	nauzea, zvracení, gastritida, ezofagitida*, ezofageální eroze*, meléna
	Vzácné	ezofageální striktura*, orofageální ulcerace*, krvácení z horní části trávicího traktu PUBs (perforace, vředy, krvácení) [§]
<i>Poruchy kůže a podkožní</i>	Časté	alopecie [†] , pruritus [†]

tkáň		
	Méně časté	vyrážka, erytém
	Vzácné	vyrážka (fotosenzitivní), závažné kožní reakce včetně Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy [†]
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	muskuloskeletální bolest (kostí, svalů nebo kloubů), která je někdy závažná ^{†§}
	Časté	otoky kloubů [†]
	Vzácné	osteonekrosa čelisti ^{†§} , atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů) [‡]
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:	Časté	astenie [†] , periferní edém [†]
	Méně časté	přechodné symptomy jako v akutní fázi odpovědi (myalgie, malátnost a vzácně horečka), typicky v souvislosti s iniciační léčbou [†]
[§] Viz bod 4.4 [†] Frekvence v klinických studiích byla ve skupině, již byl podáván léčivý přípravek, a ve skupině s placebem, podobná. [*] Viz body 4.2 a 4.4 [‡] Tento nežádoucí účinek byl identifikován během postmarketingového sledování. Frekvence „vzácné“ byla odhadnuta na základě odpovídajících klinických studií.		

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

4.9 Předávkování

Symptomy

Výsledkem předávkování při perorálním podání může být hypokalcémie, hypofosfatémie a nežádoucí účinky na horní část gastrointestinálního traktu, jako je žaludeční nevolnost, pyróza, ezofagitida, gastritida nebo tvorba vředů.

Léčba

Ohledně léčby předávkování alendronátem nejsou k dispozici žádné konkrétní informace. Mělo by být podáno mléko nebo antacida, která váží alendronát. Vzhledem k riziku podráždění jícnu se nesmí vyvolávat zvracení a pacientka musí zůstat vzpřímená.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina:
Bisfosfonáty, léčiva ovlivňující stavbu a mineralizaci kostí

ATC kód: M05B A04

Mechanismus účinku

Léčivá látka přípravku Alendronate Teva, monohydrát natrium-alendronátu, je bisfosfonát, který inhibuje resorpci prováděnou kostními osteoklasty bez přímého účinku na tvorbu kostí. Předklinické studie prokázaly preferenční lokalizaci alendronátu na místa aktivní resorpce. Aktivita osteoklastů je inhibována, ale shromažďování ani připojování osteoklastů není ovlivněno. Kost vytvořená během léčby alendronátem vykazuje normální kvalitu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Léčba postmenopauzální osteoporózy

Osteoporóza je definována jako BMD páteře nebo kyčle 2,5 směrodatné odchylky pod průměrnou hodnotou normální mladé populace nebo jako předchozí zlomenina křehké kosti bez ohledu na BMD.

Terapeutická rovnocennost dávky alendronátu 70 mg (n = 519) a alendronátu 10 mg denně (n = 370) byla prokázána v jednoleté multicentrické studii u postmenopauzálních žen s osteoporózou. Průměrné zvýšení vůči výchozí hodnotě BMD bederní páteře po jednom roce dosáhlo 5,1 % (95% CI: 4,8; 5,4 %) ve skupině s dávkou 70 mg jednou týdně a 5,4 % (95% CI: 5,0 – 5,8 %) ve skupině s dávkou 10 mg jednou denně. Průměrné zvýšení hodnoty BMD dosáhlo v krčku stehenní kosti ve výše uvedených skupinách (70 mg jednou týdně a 10 mg denně) 2,3 % a 2,9 %, a v celém kyčelním kloubu 2,9 % a 3,1 %. Pokud se týče zvýšení hodnot BMD na jiných místech kostry, byly si obě léčebné skupiny také podobné.

Účinky alendronátu na kostní hmotu a incidenci fraktur u postmenopauzálních žen byly hodnoceny ve dvou počátečních studiích účinnosti shodného uspořádání (n = 994) a ve studii Fracture Intervention Trial (FIT: n=6459).

V počátečních studiích účinnosti se průměrná hodnota minerální hustoty kostí (BMD) zvýšila při podávání alendronátu v dávce 10 mg/den ve srovnání s placebem po třech letech o 8,8 % v páteři, o 5,9 % v krčku stehenní kosti a o 7,8 % v trochanteru. Rovněž se signifikantně zvýšila celková hodnota BMD. U pacientek léčených alendronátem došlo ve srovnání s pacientkami, které dostávaly placebo, ke 48% snížení (alendronát 3,2 % oproti placebo 6,2 %) častosti zlomenin jednoho nebo více obratlů. V průběhu dvouletého prodloužení těchto studií se BMD v oblasti páteře a trochanteru nadále zvyšovala a BMD v oblasti femorálního krčku a celého těla se neměnila.

Studie FIT sestávala ze dvou placebem kontrolovaných studií s denním podáváním alendronátu (5 mg denně po dobu dvou let a 10 mg denně buď jeden, nebo dva další roky):

- FIT 1: tříletá studie zahrnující 2027 pacientek, které měly před výchozím vyšetřením minimálně jednu (kompresní) zlomeninu obratle. V této studii snížil denně podávaný alendronát incidenci ≥ 1 nové zlomeniny obratle o 47 % (alendronát 7,9 % oproti placebo 15,0 %). Navíc bylo zjištěno statisticky významné snížení výskytu zlomenin proximálního konce femuru (1,1 % oproti 2,2 %; snížení o 51 %).
- FIT 2: čtyřletá studie zahrnující 4432 pacientek s nízkou hodnotou kostní hmoty, ale bez zlomeniny obratle před výchozím vyšetřením. V této studii byl při analýze podskupin žen s osteoporózou (37 % celkové populace, které odpovídají výše uvedené definici osteoporózy) pozorován statisticky významný rozdíl v incidenci zlomenin proximálního konce femuru (alendronát 1,0 % oproti placebo 2,2 %; snížení o 56 %) a v incidenci ≥ 1 zlomeniny obratle (2,9 % oproti 5,8 %; snížení o 50 %).

Nález laboratorních testů

V klinických studiích byl pozorován asymptomatický, přechodný a mírný pokles sérového vápníku a fosfátu přibližně u 18 % (vápník) a 10 % (fosfát) pacientek užívajících alendronát v dávce 10 mg/den, zatímco u pacientek užívajících placebo došlo ke snížení hladiny vápníku v séru u 12 % a ke snížení hladiny fosfátu v séru došlo u 3 % pacientek. Incidence snížení hladiny sérového vápníku na $< 8,0$ mg/100 ml (2,0 mmol/l) a sérového fosfátu na $\leq 2,0$ mg/100 ml (0,65 mmol/l) však byla podobná u obou léčebných skupin.

Pediatrická populace

Natrium-alendronát byl studován na malé skupině pacientů s osteogenesis imperfecta do 18 let věku. Výsledky nejsou dostatečné a nepodporují užití natrium-alendronátu u pediatrických pacientů s osteogenesis imperfecta.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Ve srovnání s referenční intravenózní dávkou činila biologická dostupnost alendronátu u žen, podané perorálně v dávce 5-70 mg po nočním lačnění a 2 hodiny před standardní snídaní, 0,64 %. Biologická dostupnost se podobně snížila odhadem na 0,46 %, pokud se alendronát podal hodinu před standardizovanou snídaní, a na 0,39 % při podání půl hodiny před standardizovanou snídaní. Ve studiích osteoporózy byl alendronát účinný, pokud se podal alespoň 30 minut před prvním jídlem nebo nápojem, požitým v daný den.

Biologická dostupnost byla zanedbatelná v případě, kdy byl alendronát podán společně nebo do dvou hodin po standardizované snídani. Podání alendronátu společně s kávou či pomerančovým džusem snížilo její biologickou dostupnost o 60 %.

U zdravých jedinců nevedlo perorální podávání prednisonu (20 mg třikrát denně po dobu pěti dní) ke klinicky významné změně v perorální biologické dostupnosti alendronátu (průměrné zvýšení se pohybovalo v rozmezí od 20 % do 44 %).

Distribuce

Studie na potkanech ukázaly, že alendronát je po podání intravenózní dávky 1 mg/kg přechodně distribuován do měkkých tkání, poté však dochází k rychlé redistribuci do kostní tkáně nebo vyloučení močí. Průměrný distribuční objem mimo kostní tkáň u člověka činí v rovnovážném stavu nejméně 28 litrů. Plazmatické koncentrace léčivé látky jsou po perorálním podání terapeutické dávky příliš nízké pro analytické hodnocení (méně než 5 ng/ml). Na plazmatické proteiny se váže přibližně 78 % léčiva.

Biotransformace

Ani u člověka, ani u zvířat nebylo prokázáno, že by se alendronát metabolizoval.

Eliminace

Po podání jednotlivé intravenózní dávky alendronátu značené radioaktivním izotopem uhlíku [¹⁴C] bylo přibližně 50 % radioaktivity vyloučeno močí během 72 hodin. Radioaktivita ve stolici byla minimální nebo nebyla vůbec detekována. Po intravenózním podání 10 mg alendronátu činila renální clearance 71 ml/min a systémová clearance nepřekročila hodnotu 200 ml/min. Plazmatické koncentrace poklesly po intravenózním podání během šesti hodin o více než 95 %. Konečný poločas alendronátu u lidí je podle jejího uvolňování ze skeletu odhadován na více než deset let. Alendronát není u potkanů vylučován prostřednictvím ani acidického, ani bazického transportního systému ledvin. Předpokládáme proto, že vylučování tohoto léčiva u člověka neinterferuje s vylučováním ostatních léčivých přípravků těmito systémy.

Porucha funkce ledvin

Předklinické studie prokázaly, že alendronát, která není deponována v kostní tkáni, je velmi rychle vyloučena do moči. Nebyl podán žádný důkaz o saturaci vychytávání přípravku kostí u zvířat při dlouhodobém intravenózním podávání kumulativních dávek až do dávky 35 mg/kg.

Ačkoliv nejsou k dispozici žádné klinické údaje, lze očekávat, že stejně jako u zvířat, tak i u pacientek s poruchou funkce ledvin bude vylučování alendronátu ledvinami sníženo. Proto lze očekávat poněkud zvýšenou akumulaci alendronátu u pacientek s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie na potkanech ukázaly, že podávání alendronátu v březosti vedlo u samic během porodu k dystokii, která souvisela s hypokalcémií. Vysoké dávky podávané potkanům vedly ke zvýšené incidenci neúplné osifikace plodu. Význam tohoto zjištění pro člověka není jasný.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokryсталická celulóza (E460)
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistr Al/Al
Blistry obsahující 2, 4, 8, 12 a 40 tablet; 50 tablet v klinickém balení.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

87/612/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 12. 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 29. 7. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 4. 2022