

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Alendrogen 70 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 70 mg kyseliny alendronové, jako trihydrát natrium-alendronátu.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 150,94 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Popis přípravku: bílé, bikonvexní tablety označené „AD70“ na jedné straně a „G“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba osteoporózy u žen po menopauze.

Alendronát snižuje riziko fraktur obratlů a proximálního konce femuru.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna tableta (70 mg) jednou týdně. Optimální délka léčby osteoporózy bisfosfonáty nebyla stanovena. Potřeba pokračování v léčbě by měla být pravidelně vyhodnocena na základě poměru přínosu a možného rizika přípravku Alendrogen u konkrétního pacienta, a to zejména po 5 a více letech používání.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

V klinických studiích nebyl zjištěn žádný rozdíl v závislosti na věku. Proto není nutné dávkování u starších osob nijak upravovat.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientek s hodnotou clearance kreatininu nad 35 ml/min není nutné dávkování nijak upravovat. Vzhledem k nedostatku zkušeností se přípravek Alendrogen nedoporučuje pacientkám s poruchou funkce ledvin, kde hodnota clearance kreatininu je pod 35 ml/min.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost natrium-alendronátu (léčivá látka) u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Tento léčivý přípravek by neměl být používán u dětí mladších 18 let. V současnosti dostupné údaje o kyselině alendronové u pediatrické populace jsou popsány v bodě 5.1.

Způsob podání

Perorální podání

K zajištění dostatečného vstřebávání alendronátu:

Alendrogen musí být užíván s obyčejnou vodou minimálně 30 minut před prvním jídlem, nápojem nebo jiným léčivým přípravkem. Ostatní nápoje (včetně minerální vody), potraviny i některé léčivé přípravky mohou snižovat absorpci alendronátu (viz bod 4.5).

Pro usnadnění průchodu tablety do žaludku a snížení možného lokálního podráždění jícnu/nežádoucích projevů (viz bod 4.4):

- Alendrogen má být užíván pouze poté, co pacientka ráno vstane, a je nutno jej zapít plnou sklenicí čisté vody (ne méně než 200 ml).
- Tablety přípravku Alendrogen musí být polykány celé. Tablety se nesmí drtit nebo žvýkat nebo ponechávat rozpustit v ústech z důvodu možnosti orofaryngeální ulcerace.
- Pacientky si nesmí po požití tablety lehnout až do doby po prvním jídle, které má následovat nejdříve 30 minut po užití tablety.
- Pacientky si nesmí po užití tablety lehnout po dobu alespoň 30 minut.
- Alendrogen se nesmí užívat před spaním nebo předtím, než pacientka ráno vstane.

Je-li příjem vápníku a vitamínu D v dietním režimu nedostatečný, pak mají pacientky dostávat doplňkově kalcium a vitamín D (viz bod 4.4).

Alendrogen v dávce 70 mg jednou týdně nebyl studován v léčbě glukokortikoidy indukované osteoporózy.

4.3 Kontraindikace

- Abnormality jícnu a další faktory, které zpomalují jeho vyprazdňování, jako je striktura nebo achalázie
- Neschopnost stát nebo sedět vzpřímeně alespoň 30 minut
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Hypokalcemie (viz též bod 4.4).

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 nutná opatrnost v případech, kdy se alendronát podává pacientkám s aktivními poruchami funkce horní části gastrointestinálního traktu, jako je dysfagie, onemocnění jícnu, gastritida, duodenitida, vředy, případně výskyt závažného onemocnění gastrointestinálního traktu během předešlého roku, jako jsou peptické vředy nebo aktivní krvácení do gastrointestinálního traktu nebo operace v horní části gastrointestinálního traktu zvláště pyloroplastika (viz bod 4.3).

U pacientů se známým Barrettovým onemocněním jícnu, musí lékař zvážit přínosy a možná rizika alendronátu individuálně podle pacienta.

U pacientek užívajících alendronát byly popsány nežádoucí účinky v jícnu, jako například ezofagitida, jícnové vředy a eroze jícnu, po nichž vzácně následovala striktura jícnu. U některých pacientek byly tyto nežádoucí účinky závažné a vyžadovaly hospitalizaci. Proto musí lékař pozorně sledovat jakékoli známky signalizující možnou reakci jícnu nebo příznaky

nežádoucích účinků v jícnu. Pacientky je nutno poučit o tom, aby - pokud by se u nich objevily příznaky podráždění jícnu, jako je dysfagie, bolest při polykání nebo retrosternální bolest, zhoršení pálení žáhy - alendronát vysadily a vyhledaly lékařskou pomoc (viz bod 4.8.).

Ukázalo se, že riziko závažných nežádoucích účinků stoupá u pacientek, které nedodrží předepsaný způsob užívání alendronátu a/nebo které pokračují v užívání alendronátu i po objevení se příznaků ezofageálního podráždění. Je velice důležité, aby pacientky dostaly všechny pokyny k užívání a aby porozuměly informacím o dávkování (viz bod 4.2). Pacientky musí být informovány o tom, že zanedbání těchto pokynů může zvýšit riziko ezofageálních problémů.

Během rozsáhlých klinických studií nebylo pozorováno zvýšené riziko, ale po uvedení na trh byly zřídka hlášeny žaludeční a jícnové vředy, některé z nich závažné a s komplikacemi (viz bod 4.8.).

Osteonekróza čelisti

U pacientů s nádorovým onemocněním léčených primárně intravenózně podávanými bisfosfonáty byla popsána osteonekróza čelisti, zpravidla spojená s extrakcí zubu a/nebo s lokální infekcí (včetně osteomyelitidy). Mnoho těchto pacientů bylo také léčeno kortikosteroidy v rámci chemoterapie. Osteonekróza čelisti byla také popsána u pacientů s osteoporózou užívajících bisfosfonáty perorálně.

Následující rizikové faktory je třeba vzít v úvahu při hodnocení individuálního rizika vzniku osteonekrózy čelisti:

- účinnost bisfosfonátů (nejvyšší má kyselina zoledronová), způsob podání (viz výše) a kumulativní dávka
- rakovina, chemoterapie, radioterapie, kortikosteroidy, inhibitory angiogeneze, kouření
- onemocnění zubů v anamnéze, špatná ústní hygiena, peridentální onemocnění, invazivní zubní zákroky a špatně pasující zubní protézy.

Pravidelné zubní prohlídky s příslušnou preventivní stomatologickou léčbou jsou považovány za zásadní u pacientů léčených perorálními bisfosfonáty se špatným stavem zubů.

Při léčbě by se tito pacienti měli vyvarovat invazivnímu zubnímu výkonu, pokud je to možné. Pacienty, u kterých se vyvine osteonekróza čelisti v průběhu terapie bisfosfonáty, může dentální chirurgický zákrok zhoršit nález. U pacientů vyžadujících zubní ošetření nejsou k dispozici data, která by objasnila, zda po vysazení bisfosfonátů dojde ke snížení rizika osteonekrózy čelisti. Klinické rozhodnutí o postupu léčby u těchto pacientů vždy závisí na zvážení individuálního rizika ku prospěchu léčby.

Během léčby bisfosfonáty by měli být všichni pacienti povzbuzováni k udržení dobré ústní hygieny, podstupovat běžné zubní prohlídky, a hlásit všechny ústní příznaky, jako je pohyblivost 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.

Bolest svalové a kosterní soustavy

Bolesti kostí, kloubů a/nebo svalů byly hlášeny u pacientek užívajících bisfosfonáty. V rámci postmarketingových zkušeností byly tyto příznaky závažné a/nebo vedly k invaliditě pouze vzácně (viz bod 4.8.).

Doba do nástupu příznaků byla v rozmezí jednoho dne až několik měsíců po zahájení léčby. U většiny pacientek došlo ke zmírnění příznaků po vysazení léčby. U určitého počtu pacientek došlo po opětovném podání stejného léčivého přípravku nebo jiného bisfosfonátu k návratu příznaků.

Atypické zlomeniny femuru

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byly hlášeny atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru, zejména u pacientů dlouhodobě léčených pro osteoporózu. Tyto příčné nebo krátké šikmé zlomeniny se mohou objevit kdekoli v celé délce femuru od oblasti těsně pod malým trochanterem až do části těsně nad suprakondylickým rozšířením. Tyto zlomeniny se objevují po minimálním traumatu nebo bez souvislosti s ním a u některých pacientů se mohou projevit bolestí ve stehně nebo třísele, často sdružené na zobrazovacích vyšetřeních s obrazem typickým pro stresové zlomeniny (neobvyklé nízkotraumatické zlomeniny, v angličtině známé jako „insufficiency fractures“), týdny až měsíce před manifestací kompletní zlomeniny femuru. Zlomeniny jsou často oboustranné, proto je nutné u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří utrpěli zlomeninu diafýzy femuru, vyšetřit i kontralaterální femur. Rovněž bylo zaznamenáno špatné hojení těchto zlomenin. U pacientů, u kterých je podezření na atypickou zlomeninu femuru, je třeba při hodnocení jejich stavu zvážit i přerušování léčby bisfosfonáty, a to na základě zhodnocení prospěchu a rizika léčby u jednotlivého pacienta.

Pacienty je třeba poučit, aby během léčby bisfosfonáty hlásili jakoukoli bolest v oblasti stehna, kyčle nebo třísla, a všechny pacienty, u kterých se tyto příznaky objeví, je třeba vyšetřit s ohledem na možnou inkompletní zlomeninu femuru.

Kožní reakce

Po uvedení přípravku na trh byly vzácně hlášeny závažné kožní reakce včetně Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy.

Vynechání dávky

Pacientky je nutno poučit o tom, že pokud vynechají jednu týdenní dávku přípravku Alendrogen, musí užít jednu tabletu ráno v den, kdy si uvědomí, že dávku vynechaly. Nesmějí užít dvě tablety ve stejný den, ale musí se vrátit do normálního režimu užívání jedné tablety jednou týdně, a to v původně zvolený den.

Porucha funkce ledvin

Nedoporučuje se podávání alendronátu pacientkám s poruchou funkce ledvin v případech, kdy je 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 má být upravena před začátkem terapie alendronátem (viz bod 4.3).

Jiné poruchy minerálního metabolismu (jako je nedostatek vitamínu D a hypoparatyroidismus) mají být také účinně léčeny před zahájením terapie tímto přípravkem. U pacientek s uvedenými typy postižení mají být během léčby přípravkem Alendrogen sledovány sérové koncentrace vápníku a příznaky hypokalcemie.

Vzhledem k pozitivním účinkům alendronátu na zvyšování kostní mineralizace může dojít k poklesu sérových koncentrací kalcia a fosfátu. Tento pokles je obvykle malý a asymptomatický a objevuje se zvláště u pacientek užívajících glukokortikoidy, protože u nich může být snížena absorpce vápníku. Symptomatická hypokalcemie však byla zaznamenána vzácně. Některé případy byly závažné a vyskytly se u pacientek se základním predisponujícím stavem (např. hypoparatyreóza, deficit vitamínu D nebo malá absorpce vápníku).

V důsledku toho je u pacientek užívajících glukokortikoidy zvláště důležité zajistit dostatečný přísun vápníku a vitamínu D.

Pomocné látky:

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorbci glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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

Absorpce alendronátu může být zhoršena podáním společně 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, než perorálně užijí nějaký další léčivý přípravek (viz body 4.2 a 5.2).

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

Vzhledem k tomu, že použití NSAID je spojeno s podrážděním gastrointestinálního traktu, je třeba opatrnosti při současném užívání s alendronátem.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Alendronát nemá být během těhotenství užíván. Údaje o podávání alendronátu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Alendronát podávaný březím potkaním samicím vyvolával dystokii (těžký porod) v souvislosti s hypokalcemií (viz bod 5.3).

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 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, konkrétní užívaný bisfosfonát a cesta podání (intravenózní versus perorální), na míru rizika nebyl hodnocen.

Kojení:

Není známo, zda se alendronát/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Alendronát se během kojení nemá podávat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Alendronát nemá žádný nebo má zanedbatelný přímý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U pacientek se mohou vyskytnout určité nežádoucí účinky (např.

rozmazané vidění, závrať 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 byl celkový profil bezpečnosti alendronátu 70 mg 1x týdně (n = 519) a alendronátu 10 mg/den (n = 370) ekvivalentní.

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 lékaři v klinických studiích jako možné, pravděpodobně nebo určitě související s užíváním léku, jsou uvedeny dále v případě, že se vyskytly u ≥ 1 % případů v jedné z léčebných skupin v jednoleté studii, nebo u ≥ 1 % pacientů léčených alendronátem 10 mg/den a s vyšší incidencí než u pacientek užívajících placebo ve tříletých studiích:

	Jednoletá studie		Tříleté studie	
	Alendronát 70 mg 1x týdně (n = 519) %	Alendronát 10 mg/den (n = 370) %	Alendronát 10 mg/den (n = 196) %	Placebo (n=397) %
<i>Gastrointestinální poruchy</i>				
bolesti břicha	3,7	3,0	6,6	4,8
dyspepsie	2,7	2,2	3,6	3,5
regurgitace kyselého žaludečního obsahu	1,9	2,4	2,0	4,3
nauzea	1,9	2,4	3,6	4,0
břišní distenze	1,0	1,4	1,0	0,8
zácpa	0,8	1,6	3,1	1,8
průjem	0,6	0,5	3,1	1,8
dysfagie	0,4	0,5	1,0	0,0
flatulence	0,4	1,6	2,6	0,5
gastritida	0,2	1,1	0,5	1,3
žaludeční vřed	0,0	1,1	0,0	0,0
jícnový vřed	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>				
muskuloskeletální bolesti (bolesti kostí, svalů nebo kloubů)	2,9	3,2	4,1	2,5
svalové křeče	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Poruchy nervového systému</i>				
bolest hlavy	0,4	0,3	2,6	1,5

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány v klinických studiích a/nebo po uvedení na trh:
Četnosti výskytu jsou definovány jako: [Velmi časté: ($\geq 1/10$), Časté: ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), Méně časté: ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), Vzácné: ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), Velmi vzácné: ($< 1/10\ 000$)]

<u>Třída orgánových systémů</u>	<u>Četnost</u>	<u>Nežádoucí účinky</u>
<u>Poruchy imunitního systému:</u>	<u>Vzácné:</u>	<u>hypersenzitivní reakce včetně urtikarie (kopřivky) a angioedému</u>
<u>Poruchy metabolismu a výživy:</u>	<u>Vzácné:</u>	<u>symptomatická hypokalcemie, často v souvislosti s predispozičními stavy[§]</u>
<u>Poruchy nervového systému:</u>	<u>Časté:</u>	<u>bolest hlavy, závratě †</u>
	<u>Méně časté:</u>	<u>dysgeuzie †</u>
<u>Poruchy oka:</u>	<u>Méně časté:</u>	<u>zánět oka (uveitida, skleritida, episkleritida)</u>
<u>Poruchy ucha a labyrintu:</u>	<u>Časté:</u>	<u>vertigo †</u>
<u>Gastrointestinální poruchy:</u>	<u>Časté:</u>	<u>bolesti břicha, dyspepsie, zácpa, průjem, flatulence, vřed jícnu *, dysfagie *, břišní distenze, kyselé říhání</u>
	<u>Méně časté:</u>	<u>nauzea, zvracení, gastritida, ezofagitida *, jícnová eroze *, melena †</u>
	<u>Vzácné:</u>	<u>striktura jícnu *, orofaryngeální ulcerace *, PUB horní části gastrointestinálního traktu (perforace, vředy, krvácení)[§]</u>
<u>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</u>	<u>Časté:</u>	<u>alopecie †, svědění †</u>
	<u>Méně časté:</u>	<u>vyrážka, erytém</u>
	<u>Vzácné:</u>	<u>vyrážka s fotosenzitivitou, těžké kožní reakce včetně Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy †</u>
<u>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</u>	<u>Velmi časté:</u>	<u>bolest svalové a kosterní soustavy (kostí, svalů nebo kloubů), která je někdy silná † §</u>

	<u>Časté:</u>	<u>otok kloubů †</u>
	<u>Vzácné:</u>	<u>Osteonekróza čelistí ‡</u> <u>§,</u> <u>atypické</u> <u>subtrochanterické a</u> <u>diafyzární zlomeniny</u> <u>femuru (skupinový</u> <u>nežádoucí účinek</u> <u>bisfosfonátů) †</u>
	<u>Velmi vzácné:</u>	<u>Osteonekróza zevního</u> <u>zvukovodu</u> <u>(skupinový nežádoucí</u> <u>účinek bisfosfonátů).</u>
<u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</u>	<u>Časté:</u>	<u>astenie †, periferní</u> <u>edém †</u>
	<u>Méně časté:</u>	<u>přechodné příznaky</u> <u>jako při akutní fázi</u> <u>odpovědi (myalgie,</u> <u>malátnost a vzácně</u> <u>horečka), obvykle v</u> <u>souvislosti se</u> <u>zahájením léčby †</u>
<p><u>§ viz bod 4.4</u></p> <p><u>† Četnost v klinických studiích byla u léčené skupiny i skupiny placebo podobná.</u></p> <p><u>* Viz body 4.2 a 4.4</u></p> <p><u>‡ Tento nežádoucí účinek byl identifikován až po uvedení přípravku na trh. Vzácná četnost výskytu, byla odhadnuta na základě klinických studií</u></p> <p><u>† Zjištěno po uvedení přípravku na trh.</u></p>		

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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky

Výsledkem předávkování při perorálním podání může být hypokalcemie, hypofosfatemie a symptomy v horní části gastrointestinálního traktu, jako je žaludeční nevolnost, pyróza, ezofagitida, gastritida nebo tvorba vředů.

Opatření

Ohledně léčby předávkování alendronátem nejsou k dispozici žádné konkrétní informace. Má být podáno mléko nebo antacida, která vážou alendronát. Vzhledem k riziku podráždění jícnu by nemělo být vyvoláno zvracení a pacientka má zůstat ve vzpřímené poloze.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Bisfosfonáty, léčiva ovlivňující stavbu a mineralizaci kostí
ATC kód: M05BA04

Mechanismus účinku

Léčivá látka přípravku Alendrogen, trihydrát natrium-alendronátu, je bisfosfonát, který inhibuje resorpci kostních osteoklastů 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 strukturu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Léčba osteoporózy u žen po menopauze:

Osteoporóza je definována jako BMD (bone mass density) páteře nebo kyčle 2,5 SD pod průměrnou hodnotou normální mladé populace nebo jako předchozí zlomenina křehké kosti bez ohledu na BMD.

Terapeutická rovnocennost alendronátu 70 mg 1x týdně (n = 519) a alendronátu 10 mg denně (n = 370) byla prokázána v jednoleté multicentrické studii 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 10 mg jednou denně. Průměrné zvýšení hodnoty BMD dosáhlo v krčku stehenní kosti ve výše uvedených skupinách 2,3 % a 2,9 %, a v celém kyčelním kloubu 2,9 % a 3,1 %. Obě léčebné skupiny si byly také podobné, co se týče zvýšení hodnot BMD na jiných místech kostry.

Účinky alendronátu na kostní hmotu a četnost fraktur u postmenopauzálních žen byly hodnoceny ve dvou počátečních studiích účinnosti shodného uspořádání (n = 994) a ve studii FIT (Fracture Intervention Trial, n = 6 459).

V počátečních studiích účinnosti se průměrná hodnota 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. Zvýšila se i celková hodnota BMD. U pacientek léčených alendronátem došlo ve srovnání s pacientkami, které dostávaly placebo, ke 48 % snížení (alendronát 3,2 % versus placebo 6,2 %) četnosti zlomenin jednoho nebo více obratlů. Ve dvouletém prodloužení těchto studií se hodnota BMD v páteři a v trochanteru dále zvyšovala, přičemž hodnoty BMD v krčku stehenní kosti a celé kostry zůstaly zachovány.

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 2 027 pacientek, které měly před výchozím vyšetřením minimálně jednu (kompresivní) zlomeninu obratle. V této studii snížil denně podávaný alendronát incidenci ≥ 1 nové zlomeniny obratle o 47 % (alendronát 7,9 % versus placebo 15,0 %). Navíc bylo zjištěno statisticky významné snížení výskytu zlomenin kyčle (1,1 % versus 2,2 %, snížení o 51 %).

- **FIT 2:** čtyřletá studie zahrnující 4 432 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 kyčle (alendronát 1,0 % versus placebo 2,2 %, snížení o 56 %) a v incidenci ≥ 1 zlomeniny obratle (2,9 % versus 5,8 %, snížení o 50 %).

Poznatky z laboratorních testů:

Během klinických studií byl pozorován asymptomatický, mírný a přechodný pokles hladin kalcia a fosfátu v séru u přibližně 18 a 10 % pacientek užívajících alendronát 10 mg/denně oproti přibližně 12 a 3 % pacientek užívajících placebo. Incidence a pokles kalcia v séru na $< 8,0$ mg/dl (2,0 mmol/l) a fosfátu v séru na $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) byla však obdobná u obou léčebných skupin.

Pediatrická populace

Alendronát byl studován u malého počtu pacientů s osteogenesis imperfecta do 18 let věku. Výsledky nejsou dostatečné pro podporu použití alendronátu u pediatrických pacientů s osteogenesis imperfecta.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Ve srovnání s referenční intravenózní dávkou činila biologická dostupnost alendronátu u žen, podaného perorálně v dávce 5 – 70 mg po nočním lačnění, 2 hodiny před standardní snídaní 0,64 % získané hodnoty. Biologická dostupnost se podobně snížila odhadem na 0,46 %, pokud se alendronát podal hodinu před standardizovanou snídaní, a na 0,39 % při jeho 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 alendronátu byla zanedbatelná v případě, kdy byl podán společně se snídaní nebo do dvou hodin po standardní snídaní. Podání alendronátu společně s kávou či pomerančovým džusem snížilo jeho 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 jeho rychlé redistribuci do kostní tkáně nebo vyloučení močí. Průměrný distribuční objem u člověka činí v rovnovážném stavu, mimo kostní tkáň, nejméně 28 litrů. Plazmatické koncentrace jsou po perorálním podání terapeutické dávky příliš nízké pro analytické hodnocení (méně než 5 ng/ml). Vazba na plazmatické proteiny činí přibližně 78 %.

Biotransformace

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

Eliminace

Po podání jednotlivé intravenózní dávky alendronátu značeného radioaktivním ^{14}C 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 %. Poločas alendronátu je podle jeho 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 léčivého přípravku u člověka neinterferuje s vylučováním ostatních léčivých přípravků těmito systémy.

Porucha funkce ledvin

Předklinické studie prokázaly, že léčivý přípravek, který není deponován v kostní tkáni, je velmi rychle vyloučen 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. Stejně jako u zvířat, tak i u pacientů s poruchou funkce ledvin bude vylučování alendronátu ledvinami sníženo. Nejsou však k dispozici žádné klinické údaje. Proto lze očekávat poněkud zvýšenou akumulaci alendronátu u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Neklinické údaje vycházející z klasických studií farmakologie bezpečnosti, toxicity opakovaných dávek, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neukazují na žádné zvláštní nebezpečí pro člověka. Studie na potkanech ukázaly, že podávání alendronátu v březosti vedlo u samic během porodu k dystokii (těžký porod), která souvisela s hypokalcemií. Vysoké dávky podávané potkanům ve studiích vedly ke zvýšené incidenci neúplné osifikace plodu. Význam tohoto zjištění pro člověka není jasný.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza
Monohydrát laktózy
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát
Povidon 40

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledný nebo zelený, neprůhledný PVC/Al blistr obsahující 4, 8 nebo 12 tablet.
Polypropylenová lahvička na tablety s polyethylenovým uzávěrem a volitelnou polyethylenovou expanzní výplní obsahující 4, 8, 12 nebo 100 tablet (výdejní balení).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 31. 7. 2023

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irsko

Od 1. 8. 2023

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

87/120/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 3. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 21. 7. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 4. 2023