

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ostemax 70 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena tablete satur 70 mg alendronāta (nātrija alendronāta trihidrāta veidā) (*natrii alendronas*).

Palīgviela: laktozes monohidrāts.

Viena tablete satur 128,64 mg laktozes monohidrāta. Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

Tabletes ir baltas, iegarenas un abpusēji izliektas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšana. Alendronāts mazina gūžas un mugurkaula lūzumu risku.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ieteicamā deva ir viena 70 mg tablete reizi nedēļā.

Lai sasniegtu apmierinošu alendronāta uzsūkšanos:

Ostemax jālieto vismaz 30 minūtes pirms pirmās ēdienreizes, dzēriena vai citu zāļu lietošanas, uzdzerot tīru ūdeni. Citi dzērieni (tai skaitā minerālūdens), uzturs un dažas zāles var mazināt alendronāta uzsūkšanos (skatīt apakšpunktu 4.5 „Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi”).

Lai atvieglotu nokļūšanu līdz kuņģim un tā mazinātu vietēja un barības vada kairinājuma/blakusparādību risku (skatīt apakšpunktu 4.4 „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”):

- Ostemax noteikti jānorij, piecēloties no rīta un uzdzerot pilnu glāzi ūdens (ne mazāk par 200 ml).
- Paciente nedrīkst sakošļāt tableti vai ļaut tai izšķīst mutes dobumā mutes dobuma/rīkles čūlu riska dēļ.
- Paciente nedrīkst apgulties, kamēr vismaz 30 minūtes pēc tabletes lietošanas nav ieturēta pirmā ēdienreize.
- Paciente nedrīkst apgulties 30 minūtes pēc Ostemax lietošanas.

Ostemax nedrīkst lietot gultā vai pirms piecelšanās no rīta.

Pacientei papildus jālieto kalcijs un D vitamīns, ja to daudzums uzturā ir nepietiekams (skatīt apakšpunktu 4.4 „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Lietošana gados vecākām pacientēm

Klīniskos pētījumos nebija ar vecumu saistītas alendronāta efektivitātes vai drošuma īpašību atšķirības. Tādēļ gados vecākām pacientēm nav nepieciešams pielāgot devu.

Lietošana nieru darbības traucējumu gadījumā

Pacientēm, kam glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) ir lielāks par 35 ml/min, devas pielāgošana nav nepieciešama. Alendronātu neiesaka lietot pacientēm ar nieru darbības traucējumiem, kam GFĀ ir mazāks par 35 ml/min, jo par to nav pieredzes.

Lietošana bērniem (līdz 18 gadu vecumam):

Alendronāta lietošana pētīta nelielam skaitam bērnu līdz 18 gadu vecumam ar nepilnīgo osteogēnēzi (*osteogenesis imperfecta*). Rezultāti nav pietiekami, lai ieteiktu tā lietošanu bērniem.

Nav pētīta Ostemax lietošana glikokortikoīdu izraisītas osteoporozes ārstēšanā.

4.3 Kontrindikācijas

- Barības vada patoloģijas un citi faktori, kas var aizkavēt barības vada iztukšošanos, piemēram, striktūra vai ahalāzija.
- Nespēja nostāvēt vai nosēdēt taisni vismaz 30 minūtes.
- Paaugstināta jutība pret alendronātu vai jebkuru no palīgvielām.
- Hipokalciēmija.

Skatīt arī apakšpunktu 4.4 „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Alendronāts var izraisīt vietēju kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas gļotādas kairinājumu. Tā kā pastāv slimības paasināšanās risks, jāievēro piesardzība, lietojot alendronātu pacientēm ar aktīvu kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas slimību, piemēram, rīšanas traucējumiem, barības vada slimību, gastrītu, duodenītu, čūlām, vai nesen (pēdējā gada laikā) pārciestu smagu kuņģa-zarnu trakta slimību, piemēram, kuņģa čūlu, aktīvu kuņģa-zarnu trakta asiņošanu vai operāciju kuņģa-zarnu trakta augšējā daļā, izņemot piloroplastiku (skatīt apakšpunktu 4.3 „Kontrindikācijas”). Ordinējot zāles pacientiem ar zināmu Bereta barības vada patoloģiju, ārstam jāizvērtē alendronāta lietošanas ieguvums un potenciālais risks katram pacientam individuāli.

Pacientēm, kas saņem ārstēšanu ar alendronātu, ziņots par barības vada blakusparādībām (dažos gadījumos smagām un ar hospitalizācijas nepieciešamību), piemēram, ezofagītu, barības vada čūlām vai erozijām, pēc kurām retos gadījumos radās barības vada striktūra. Tādēļ ārstam jāievēro piesardzība, ja rodas jebkādas barības vada reakcijas pazīmes vai simptomi. Pacientēm jānorāda pārtraukt alendronāta lietošanu un meklēt medicīnisku palīdzību, ja viņām rodas barības vada kairinājuma simptomi, piemēram, disfāģija, sāpes rīšanas laikā, sāpes vai dedzināšana aiz krūšu kaula pirmo reizi/to pastiprināšanās.

Domājams, ka smagu barības vada blakusparādību risks ir lielāks pacientēm, kas lieto alendronātu nepareizi un/vai turpina alendronāta lietošanu (pa 70 mg tableti reizi nedēļā) pēc simptomu rašanās, kas liecina par barības vada kairinājumu. Ļoti svarīgi, lai pacientei tiktu sniegtas pilnīgas lietošanas

instrukcijas un lai viņa tās saprastu (skatīt apakšpunktu 4.2 „Devas un lietošanas veids”). Pacientes jāinformē, ka barības vada problēmu risks var palielināties, ja viņas neievēro šos norādījumus.

Neraugoties uz to, ka plašos klīniskos pētījumos nenovēroja palielinātu risku, pēc reģistrācijas saņemti reti ziņojumi par kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlām, no kurām dažas bija nopietnas un ar komplikācijām.

Vēža slimniecēm, kas saņem ārstēšanas shēmas ar galvenokārt intravenozi ievadītiem bifosfonātiem, ziņots par žokļa osteonekrozi, kas parasti saistīta ar zoba ekstrakciju un/vai lokālu infekciju (tai skaitā osteomielītu).

Daudzas no šīm pacientēm saņēma arī ķīmijterapiju un kortikosteroīdus. Par žokļa osteonekrozi ziņots arī pacientēm ar osteoporozi, kas lietoja bifosfonātus perorāli. Pirms ārstēšanas ar bifosfonātiem pacientēm ar vienlaikus riska faktoriem (piemēram, vēzi, ķīmijterapiju, staru terapiju, kortikosteroīdiem, sliktu mutes dobuma higiēnu) jāapsver zobu izmeklēšana ar atbilstošiem profilaktiskiem zobārstniecības pasākumiem.

Ārstēšanas laikā, ja iespējams, šīm pacientēm jāizvairās no invazīvām zobārstniecības procedūrām. Pacientēm, kam rodas žokļa osteonekroze bifosfonātu terapijas laikā, stomatoloģiska operācija var stāvokli pasliktināt. Nav pieejami dati, vai pacientēm, kam nepieciešamas zobārstniecības procedūras, bifosfonātu terapijas pārtraukšana mazina žokļa osteonekrozes risku.

Katras pacientes terapija jāvada pēc ārstējošā ārsta klīniskā vērtējuma, ņemot vērā individuālo ieguvuma/riska novērtējumu.

Ir ziņots par kaulu, locītavu un/ vai muskuļu sāpēm pacientēm, kas saņem bifosfonātus. Pēc reģistrācijas periodā šie simptomi retos gadījumos bijuši nopietni un/vai ietekmējuši spēju veikt ikdienas aktivitātes (skatīt apakšpunktu 4.8 „Nevēlamās blakusparādības”). Simptomu parādīšanās sākuma laiks svārstās no vienas dienas līdz vairākiem mēnešiem pēc terapijas uzsākšanas. Pēc terapijas pārtraukšanas lielākai daļai pacientu simptomi mazinās. Kad tiek atsākta terapija ar šīm pašām zālēm vai citiem bifosfonātiem, daļa no simptomiem var atkal parādīties.

Ja pacientes aizmirst lietot Ostemax devu, viņām jānorāda lietot tableti nākamā rītā pēc tam, kad viņas par to atceras. Viņas nedrīkst lietot divas tabletes vienā dienā, bet viņām jāturpina lietošana vienu reizi nedēļā, kā tas sākotnēji bija paredzēts viņu izraudzītā dienā.

Alendronātu neiesaka lietot pacientēm ar nieru darbības traucējumiem, ja GFĀ ir mazāks par 35 ml/min (skatīt apakšpunktu 4.2 „Devas un lietošanas veids”).

Jāapsver, vai pacientei nav citi osteoporozes iemesli, nevis estrogēnu deficīts vai novecošana.

Pirms alendronāta terapijas sākšanas jākorrigē hipokalciēmija (skatīt apakšpunktu 4.3 „Kontrindikācijas”). Arī citi minerālvielu vielmaiņas traucējumi (piemēram, D vitamīna deficīts un hipotireoze) efektīvi jāārstē, pirms uzsākt alendronāta terapiju. Pacientēm ar šiem traucējumiem alendronāta terapijas laikā jākontrolē kalcija koncentrācija serumā un jānovēro, vai nerodas hipokalciēmijas simptomi.

Sakarā ar alendronāta pozitīvo ietekmi uz kaulu mineralizācijas palielināšanos var rasties mazināta kalcija un fosfora koncentrācija serumā. Parasti tā ir neliela un asimptomātiska. Tomēr retos gadījumos ziņots par simptomātisku hipokalciēmiju, kas dažkārt bija nopietna un bieži radās pacientēm ar predisponējošiem stāvokļiem (piemēram, hipotireozi, D vitamīna deficītu un kalcija malabsorbcijas gadījumos). Tādēļ ir īpaši svarīgi pārliecināties, ka pacientes, kas saņem glikokortikosteroīdus, uzņem pietiekami daudz kalcija un D vitamīna.

Ziņots par augšstilba kaula proksimālās daļas stresa lūzumiem (pazīstami arī kā patoloģiskie lūzumi) pacientiem, kuri ilgtermiņā ārstēti ar alendronskābi (laiks līdz lūzumam vairumā gadījumu bija robežās

no 18 mēnešiem līdz 10 gadiem). Lūzumi notika pēc minima las traumas vai bez traumas, un dažiem pacientiem pirms pilna augšstilba kaula lūzuma dažas nedēļas vai mēnešus bija sāpes augšstilbā, bieži vien kopā ar rentgenoloģiski pierādāmām stresa lūzuma pazīmēm. Lūzumi bieži bija divpusēji, tāpēc ar bifosfonātiem ārstētiem pacientiem, kuriem noticis viena augšstilba kaula kakliņa lūzums, jāpārbauda otra augšstilba kaula kakliņš. Ziņots arī par šādu lūzumu dzīšanas traucējumiem. Pamatojoties uz riska novērtējumu individuāli katram pacientam ar stresu lūzumu, ieteicams terapiju ar bisfosfonātiem pārtraukt, līdz tiek izvērtēts pacienta veselības stāvoklis.

Pacientes ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu alaktāziju vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot šīs zāles.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lietojot vienlaikus, iespējams, ka ēdieni un dzērieni (arī minerālūdens), kalcija preparāti, antacīdi un daži citi perorāli lietojami līdzekļi ietekmēs alendronāta uzsūkšanos. Tādēļ pirms citu zāļu lietošanas pacientēm jānogaida vismaz 30 minūtes pēc alendronāta lietošanas (skatīt apakšpunktu 4.2 „Devas un lietošanas veids” un 5.2 „Farmakokinētiskās īpašības”).

Pacientēm, kuras lieto alendronātu dienas devā, kas pārsniedz 10 mg, vienlaikus ar acetilsalicilskābi saturošiem līdzekļiem, kuņģa-zarnu trakta augšdaļā palielinās blakusparādību biežums. Tā kā nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošana ir saistīta ar kuņģa-zarnu trakta kairinājumu, lietojot tos vienlaikus ar alendronātu, jāievēro piesardzība.

Citas klīniski nozīmīgas zāļu mijiedarbības nav sagaidāmas.

Vairākas pacientes klīniskos pētījumos vienlaikus ar alendronātu saņēma estrogēnu (intravagināli, transdermāli vai perorāli). Nevēlamas blakusparādības sakarā ar kombinētu terapiju netika noteiktas. Specifiski mijiedarbības pētījumi nav veikti, bet alendronāts tika lietots klīniskos pētījumos vienlaikus ar vairākām citām biežāk parakstītām zālēm bez jebkādas klīniski nevēlamas mijiedarbības pazīmēm.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Nav pietiekami daudz datu par alendronāta lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embriionālo/augļa attīstību vai attīstību pēc dzimšanas neuzrāda. Lietojot alendronātu grūsnām žurkām, tas izraisīja ar hipokalciēmiju saistītus dzemdību darbības traucējumus (skatīt apakšpunktu 5.3 “Preklīniskie dati par drošību”). Alendronātu nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Zīdīšana

Nav zināms, vai alendronāts izdalās mātes pienā cilvēkiem. Alendronātu nedrīkst lietot sievietēm, kas zīda bērnu.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus nav novērota.

4.8 Nevēlamas blakusparādības

Vienu gadu ilgā pētījumā, kurā piedalījās sievietes pēc menopauzes ar osteoporozi, kopējai alendronāta drošības profils bija līdzīgs, lietojot alendronāta tableti reizi nedēļā (pa 70 mg tabletei reizi nedēļā) (n=519) un pa 10 mg alendronāta dienā (n=370).

Divos trīs gadus ilgos pētījumos ar gandrīz identisku plānojumu, kuros piedalījās sievietes pēcmenopauzes vecumā (alendronāts 10 mg: n=196; placebo: n= 397), lietojot 10 mg alendronāta dienā un placebo, kopējais drošības profils bija līdzīgs.

Nevēlamas blakusparādības, par ko pētnieki ziņoja kā par iespējami, varbūtēji vai noteikti saistītām ar zālēm, ir norādītas turpmāk, ja tās radās $\geq 1\%$ jebkurā terapijas grupā vienu gadu ilgā pētījumā vai $\geq 1\%$ pacientu, kas tika ārstētas ar 10 mg alendronāta dienā, un ja to sastopamība bija lielāka nekā pacientēm, kas tika ārstētas ar placebo trīs gadus ilgos pētījumos.

	Gadu ilgs pētījums		Trīs gadus ilgi pētījumi	
	<i>Alendronāts pa 70 mg reizi nedēļā (n=519) %</i>	<i>Alendronāts pa 10 mg dienā (n=370) %</i>	<i>Alendronāts pa 10 mg dienā (n=196) %</i>	<i>Placebo (n=397) %</i>
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi				
Sāpes vēderā	3,7	3,0	6,6	4,8
Dispepsija	2,7	2,2	3,6	3,5
Dedzināšana aiz krūšu kaula	1,9	2,4	2,0	4,3
Slikta dūša	1,9	2,4	3,6	4,0
Vēdera pūšanās	1,0	1,4	1,0	0,8
Aizcietējums	0,8	1,6	3,1	1,8
Caureja	0,6	0,5	3,1	1,8
Disfāģija	0,4	0,5	1,0	0,0
Meteorisms	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastrīts	0,2	1,1	0,5	1,3
Kuņģa čūla	0,0	1,1	0,0	0,0
Barības vada čūla	0,0	0,0	1,5	0,0
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi				
Skeleta-muskuļu (kaulu, muskuļu vai locītavu) sāpes	2,9	3,2	4,1	2,5
Muskuļu krampji	0,2	1,1	0,0	1,0
Nervu sistēmas traucējumi				
Galvassāpes	0,4	0,3	2,6	1,5

Turpmāk minētās nevēlamas blakusparādības ziņotas arī klīniskos pētījumos un/vai pēc zāļu reģistrēšanas:

Bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $<1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $<1/1\,000$), ļoti reti ($<1/10\,000$, tai skaitā atsevišķi gadījumi). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži Galvassāpes

Nezināmi Reibonis

Acu bojājumi

Reti Uveīts, sklerīts, episklerīts

Nezināmi Reibonis (vertigo)

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži	Sāpes vēderā, dispepsija, aizcietējums, caureja, meteorisms, čūlas barības vadā*, rīšanas traucējumi*, vēdera pūšanās, dedzināšana aiz krūšu kaula
Retāk	Slikta dūša, vemšana, gastrīts, ezofagīts*, barības vada erozija*, melēna.
Reti	Barības vada striktūra*, mutes dobuma un rīkles čūlas*, kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas komplikācijas (perforācija, čūla, asiņošana) (skatīt apakšpunktu 4.4 „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”)

Ādas un zemādas audu bojājumi

Retāk	Izsitumi, nieze, eritēma
Reti	Izsitumi ar fotosensitivitāti
Ļoti reti	Atsevišķi smagu ādas reakciju gadījumi, tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermālā nekrolīze

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži	Skeleta-muskuļu (kaulu, muskuļu vai locītavu) sāpes
Reti	Smagas skeleta-muskuļu (kaulu, muskuļu vai locītavu) sāpes (skatīt apakšpunktu 4.4 „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”)
Nezināmi	Osteonekroze. Proksimālās augšstilba kaula daļas stresa lūzumi (skatīt apakšpunktu 4.4)

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Reti	Simptomātiska hipokalciēmija, kas parasti rodas predisponējošu stāvokļu gadījumā (skatīt apakšpunktu 4.4 „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).
------	---

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Reti	Pārejoši simptomi, piemēram, akūtas fāzes reakcijas (mialģija, nespēks un retos gadījumos drudzis), kas parasti rodas terapijas sākumā.
Nezināmi	Astēnija, perifēra tūska

Imūnās sistēmas traucējumi

Reti	Paaugstinātas jutības reakcijas, to vidū nātrene un angioneirotiskā tūska
------	---

* Skatīt apakšpunktu 4.4 „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā” un 4.2 „Devas un lietošanas veids”.

Ar bifosfonātiem ārstētām pacientēm ziņots par žokļa osteonekrozi. Lielākā daļa ziņojumu attiecas uz vēža slimniecēm, bet par šādiem gadījumiem ziņots arī pacientēm, kam ārstēta osteoporoze. Žokļa osteonekroze parasti ir saistīta ar zoba ekstrakciju un/vai lokālu infekciju (tai skaitā osteomielītu). Par

riska faktoriem tiek uzskatīti arī vēzis, ķīmijterapija, staru terapija, kortikosteroīdi un slikta mutes dobuma higiēna (skatīt apakšpunktu 4.4 „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Laboratoriskie raksturlielumi

Klīniskos pētījumos tika novērota asimptomātiska, mērena un pārejoša kalcija un fosfora koncentrācijas samazināšanās serumā par attiecīgi 18% un 10% pacientēm, kas alendronātu lietoja pa 10 mg dienā, salīdzinot ar šo raksturlielumu samazināšanos par attiecīgi 12% un 3% pacientēm, kas lietoja placebo. Tomēr kalcija koncentrācijas serumā samazināšanās līdz 2,0 mmol/l un fosfora koncentrācijas serumā samazināšanās līdz 0,65 mmol/l bija līdzīga abās grupās.

4.9 Pārdozēšana

Perorālas pārdozēšanas gadījumā var rasties hipokalciēmija, hipofosfatēmija un gremošanas trakta augšējās daļas blakusparādības, piemēram, kuņģa darbības traucējumi, dedzināšana aiz krūšu kaula, ezofagīts, gastrīts vai kuņģa čūlas.

Nav pieejama specifiska informācija par alendronāta pārdozēšanu. Lai saistītu alendronātu, var lietot pienu vai antacīdus. Sakarā ar barības vada kairinājuma risku nedrīkst izraisīt vemšanu un pacientem jāatrodas vertikālā stāvoklī.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles kaulu slimību ārstēšanai, bifosfonāti.
ATĶ kods: M05BA04

Ostemax aktīvā viela ir nātrija alendronāta trihidrāts, kas inhibē osteoklastu izraisītu kaulu resorbciju bez tiešas ietekmes uz kaula veidošanos. Preklīniskos pētījumos pierādīta alendronāta lokalizēšanās galvenokārt vietās, kur notiek aktīva resorbcija. Tiek inhibēta osteoklastiskā aktivitāte, bet osteoklastu veidošanās un saistīšana netiek ietekmēta. Kauli, kas veidojas alendronāta terapijas laikā, ir ar normālu kvalitāti.

Pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšana

Osteoporozes definīcija ir kaulu minerālbūvuma (KMB) mugurkaula skriemeļos vai gūžas kaulā mazināšanās par 2,5 standartnovirzēm (SN) no gados jaunu cilvēku normāla vidējā raksturlieluma vai iepriekš radies lūzums sakarā kaulu trauslumu, neatkarīgi no kaulu minerālbūvuma.

Vienu gadu ilgā daudzcentru pētījumā sievietēm pēc menopauzes ar osteoporozī tika pierādīts līdzvērtīgs terapeitiskais efekts, alendronātu lietojot reizi nedēļā (pa 70 mg) (n=519) un pa 10 mg dienā (n=370). Vidējā KMB palielināšanās mugurkaula skriemeļos pēc viena gada bija par 5,1% (95% ticamības intervāls (TI): 4,8, 5,4%) grupai, kas saņēma 70 mg reizi nedēļā, un par 5,4% (95% TI: 5,0, 5,8%) grupai, kas saņēma 10 mg dienā. Vidējā KMB palielināšanās augšstilba kaula kakliņā bija par 2,3% grupā, kas saņēma 70 mg reizi nedēļā, un par 2,9% grupā, kas saņēma 10 mg dienā, un kopumā iegurnī – par attiecīgi 2,9% un 3,1% grupās, kas saņem 70 mg reizi nedēļā un 10 mg dienā. Abas terapijas grupas bija līdzīgas attiecībā uz kaulu blīvuma palielināšanos citās skeleta vietās.

Divos sākotnējās efektivitātes III fāzes pētījumos ar vienādu plānojumu (n=994) un *Fracture Intervention Trial* (FIT: n=6459) tika pētīta alendronāta ietekme uz kaulu minerālbūvumu (KMB) un lūzumu sastopamību sievietēm pēc menopauzes.

Divos sākotnējās efektivitātes III fāzes pētījumos KMB palielināšanās mugurkaula skriemeļos,

augšstilba kaula kakliņā un grozītājā, lietojot 10 mg alendronāta dienā un salīdzinot ar placebo, pēc trim gadiem bija attiecīgi 8,8%, 5,9% un 7,8%. Kopējais kaula blīvums arī palielinājās nozīmīgi. Ārstējot ar alendronātu, pacientu skaits ar vienu vai vairākiem mugurkaula skriemeļu lūzumiem samazinājās par 48% (alendronātam 3,2%, salīdzinot ar placebo 6,2%). Divus gadus ilgos šo pētījumu pagarinājumos kaula blīvums mugurkaulā un augšstilba kaula grozītājā turpināja palielināties. Turklāt kaula blīvums augšstilba kaula kakliņā un visā ķermenī bija saglabāts.

FIT pētījums ietvēra divus ar placebo kontrolētus pētījumus, kuros alendronāts tika lietots katru dienu (pa 5 mg dienā divus gadus un pa 10 mg dienā turpmākos vienu vai divus gadus).

- FIT 1: Trīs gadus ilgs pētījums, kurā piedalījās 2027 patientes, kam pētījuma sākumā bija bijis vismaz viens mugurkaula skriemeļu (kompresijas) lūzums. Šai pētījumā alendronāta lietošana ik dienas mazināja ≥ 1 jaunu mugurkaula skriemeļu lūzumu rašanos par 47% (alendronātam 7,9% pret placebo 15,0%). Turklāt tika apstiprināta statistiski nozīmīga gūžas kaula lūzumu sastopamības mazināšanās (1,1% salīdzinājumā ar 2,2%, mazināšanās par 51%).

- FIT 2: Četrus gadus ilgā pētījumā, kurā piedalījās 4432 patientes ar mazu kaulu masu, bet bez pārciesta mugurkaula skriemeļu lūzuma pētījuma sākumā. Šai pētījumā osteoporotisku sieviešu apakšgrupas analīzē (37% no kopējās populācijas, kas atbilda iepriekš sniegtajai osteoporozes definīcijai) tika novērota statistiski nozīmīga samazināta gūžas kaula lūzumu sastopamība (alendronātam 1,0% salīdzinājumā ar placebo 2,2%, samazināšanās par 56%) un ≥ 1 skriemeļu lūzumu sastopamība (2,9% salīdzinājumā 5,8%, samazināšanās par 50%).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Salīdzinot ar atbilstošu intravenozu devu, alendronāta vidējā perorālā biopieejamība sievietēm bija 0,64% pēc 5 – 70 mg devu lietošanas pēc nakts tukšā dūšā un divas stundas pirms standartizētām brokastīm. Biopieejamība samazinājās līdz aprēķinātiem 0,46% un 0,39%, kad alendronātu lietoja stundu vai pusstundu pirms standartizētām brokastīm. Osteoporozes pētījumos alendronāts bija efektīvs, kad to lietoja vismaz 30 minūtes pirms pirmās ēdiena vai dzēriena lietošanas dienā.

Biopieejamība bija nenoizīmīgi atkarīga no tā, vai alendronātu lietoja kopā ar standartizētām brokastīm vai divas stundas pēc tām. Alendronāta lietošana vienlaikus ar kafiju vai apelsīnu sulu mazināja biopieejamību par aptuveni 60%.

Veselām personām perorāla prednizolona lietošana (pa 20 mg trīs reizes dienā piecas dienas ilgi) neradīja klīniski nozīmīgas alendronāta perorālas biopieejamības pārmaiņas (vidēja palielināšanās no 20% līdz 44%).

Izkliede

Pētījumi ar žurkām liecina, ka alendronāts pēc intravenozas 1 mg/kg ievadīšanas sākotnēji izplatās mīkstajos audos, bet pēc tam strauji vēlreiz izkļiedējas skeletā un izdalās ar urīnu. Vidējais izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī, izņemot kaulus, cilvēkiem ir vismaz 28 litri. Zāļu koncentrācija plazmā pēc terapeitiskām perorālām devām bija pārāk maza, lai to noteiktu analītiski (<5 ng/ml). Cilvēka plazmā ar olbaltumiem saistās aptuveni 78% zāļu.

Biotransformācija

Nav pierādīts, ka alendronāts metabolizētos dzīvniekiem vai cilvēkiem.

Eliminācija

Pēc vienreizējas intravenozas (^{14}C) alendronāta devas ievadīšanas aptuveni 50% no radioaktīvās vielas tika izvadīta ar urīnu 72 stundu laikā un neliels radioaktīvās vielas daudzums tika noteikts izkārnījumos. Pēc vienreizējas intravenozas 10 mg devas ievadīšanas alendronāta renālais klīrenss bija 71 ml/min, un sistēmiskais klīrenss nepārsniedza 200 ml/min. Koncentrācija plazmā 6 stundu laikā pēc intravenozas lietošanas mazinājās par vairāk nekā 95%. Terminālais eliminācijas pusperiods cilvēkam bija aprēķināts vairāk nekā 10 gadi, kas atspoguļo alendronāta izvadīšanu no kauliem. Alendronāts netiek izdalīts ar skābju vai bāzu transportsistēmām nierēs žurkām, tādēļ nav domājams, ka tas var cilvēkam ietekmēt citu zāļu izdalīšanos šādā veidā.

Saglabāšanās īpašības

Preklīniskos pētījumos pierādīts, ka zāles, kas neuzkrājas kaulos, tiek strauji izdalītas ar urīnu. Nav pierādīts kaulu uzņemšanas piesātinājums pēc ilgstošas kumulatīvi intravenozu līdz 35 mg/ml devu lietošanas dzīvniekiem. Lai gan nav pieejama klīniskā informācija, domājams, ka tāpat kā dzīvniekiem, pacientēm ar nieru darbības traucējumiem mazināsies alendronāta izdalīšanās caur nierēm. Tādēļ pacientēm ar nieru darbības traucējumiem var sagaidīt nedaudz lielāku alendronāta uzkrāšanos kaulos (skatīt apakšpunktu 4.2 „Devas un lietošanas veids”).

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Standartpētījumi par vispārēju toksicitāti, genotoksicitāti un kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Pētījumos ar žurku mātītēm pierādīts, ka terapija ar alendronātu grūsnības laikā izraisīja dzemdību darbības traucējumus, kas bija saistīti ar hipokalcēmiju. Pētījumos ar žurkām lietojot lielas devas, tika pierādīta palielināta nepietiekamas augļa kaulu veidošanās sastopamība. Tās nozīme cilvēkam nav zināma.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliska celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds
Magnija stearāts

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm īpaši uzglabāšanas apstākļi nav nepieciešami.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/PVH blisteriepakojums pa 2, 4, 8, 12 vai 40 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Nav īpašu prasību.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pharmaceutical Works Polpharma SA
19, Pelplińska Str.
83-200 Starogard Gdański
Polija

8. REGISTRĀCIJAS NUMURS(I)

10-0084

9. REGISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2010 02 23

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2009 08 07