

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Alendronat Sandoz 70 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIE CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține 70 mg de acid alendronic (sub formă de sare de sodiu trihidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate albe, rotunde, biconvexe, marcate cu "ALN 70" pe una dintre fețe, cu diametrul de aproximativ 10 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Alendronat Sandoz este indicat la adulți pentru tratamentul osteoporozei din post-menopauză. Alendronatul reduce riscul de fracturi vertebrale și de șold.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de un comprimat filmat de 70 mg pe săptămână.

Pacienții trebuie informați că, dacă uită să ia un comprimat de Alendronat Sandoz o dată pe săptămână, trebuie să îl ia în dimineața următoare, după ce își dau seama că au omis doza. Totuși, nu trebuie să ia două comprimate în aceeași zi, ci să continue cu un comprimat pe săptămână conform zilei săptămânii inițial stabilite.

Durata optimă de administrare a tratamentului cu bifosfonați nu a fost stabilită. Necesitatea administrării unui tratament continuu trebuie reevaluată periodic pe baza riscurilor și beneficiilor potențiale ale tratamentului cu alendronat la diferiți pacienți, în special după 5 sau mai mulți ani de utilizare.

Pacientelor trebuie să li se administreze suplimente de calciu și vitamina D, dacă dieta este inadecvată (vezi pct. 4.4).

Vârstnici

În studiile clinice nu au fost observate diferențe legate de vârstă, în legătură cu eficacitatea sau profilul de siguranță al alendronatului. În consecință, nu este necesară nicio ajustare a dozei pentru pacientele vârstnice.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la paciențele care au clearance al creatininei mai mare de 35 ml/min. Alendronatul nu este recomandat la paciențele cu insuficiență renală, dacă clearance-ul creatininei este mai mic de 35 ml/min, deoarece nu există experiență în aceste cazuri.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Alendronatul nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani din cauza datelor insuficiente cu privire la siguranță și eficacitate în condiții asociate cu osteoporoza (vezi și pct. 5.1).

Alendronat Sandoz nu a fost studiat în tratamentul osteoporozei induse de corticosteroizi.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Pentru a obține o absorbție satisfăcătoare a alendronatului

Alendronat Sandoz trebuie administrat pe stomacul gol, imediat după trezire, dimineța, numai cu apă plată, cu cel puțin 30 de minute înainte de prima masă a zilei, înainte de a bea lichide sau de a lua alte medicamente. Alte băuturi (incluzând apa minerală), alimente și unele medicamente reduc probabil absorbția alendronatului (vezi pct. 4.5).

Pentru a facilita ajungerea medicamentului în stomac și în acest fel reducerea riscului de iritații/reacții adverse locale și la nivelul esofagului (vezi pct. 4.4).

- Alendronat Sandoz trebuie administrat numai prin înghițire, dimineța, cu un pahar plin cu apă (nu mai puțin de 200 ml).
- Comprimatele filmate de Alendronat Sandoz trebuie înghițite întregi. Comprimatele nu trebuie să fie mestecate, supte sau lăsate să se dizolve în cavitatea bucală, ținând cont de riscul de ulceratii orofaringiene.
- Paciențele nu vor sta în poziție culcat până vor lua prima masă a zilei, care va trebui să fie la cel puțin o jumătate de oră de la administrarea comprimatului.
- Paciențele nu vor sta în poziție culcat cel puțin 30 de minute după administrarea Alendronat Sandoz.
- Alendronat Sandoz nu trebuie administrat înainte de culcare sau înainte de a se ridica din pat dimineța.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Anomalii ale esofagului și alți factori care întârzie evacuarea esofagului, cum sunt stricturile sau acalazia.
- Incapacitatea de a sta în picioare sau așezat pe scaun pentru cel puțin 30 de minute.
- Hipocalcemie.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții adverse gastro-intestinale superioare

Alendronatul poate determina iritația locală a mucoasei tractului gastro-intestinal superior.

Din cauza riscului de agravare a unor boli preexistente, alendronatul va fi administrat cu prudență la paciențele cu afecțiuni active ale tractului gastro-intestinal superior cum sunt disfagie, afecțiuni ale esofagului, gastrită, duodenită, ulcere sau în cazul celor cu afecțiuni gastro-intestinale severe, recente (în timpul ultimului an) cum sunt ulcer peptic, hemoragii gastro-intestinale active sau intervenții

chirurgicale la nivelul tractului gastro-intestinal superior, altele decât piloroplastia (vezi pct. 4.3). La paciențele diagnosticate cu esofag Barrett, medicii trebuie să evalueze beneficiile și potențialele riscuri ale alendronatului pentru fiecare pacientă în parte.

La paciențele tratate cu alendronat au fost raportate reacții adverse la nivelul esofagului (în unele cazuri severe și care au necesitat spitalizare), cum sunt esofagită, ulcer esofagian sau eroziuni esofagiene, care, în cazuri rare, au fost urmate de stricturi esofagiene. În consecință, medicul trebuie informat despre orice semne sau simptome care indică o posibilă reacție esofagiană. Paciențele trebuie instruite să întrerupă tratamentul cu alendronat și să solicite consult medical, în cazul în care prezintă simptome de iritație esofagiană, cum sunt disfagie, durere la deglutiție, durere retrosternală sau arsuri retrosternale nou apărute/agravate (vezi pct. 4.8).

Riscul reacțiilor adverse severe esofagiene este mult mai mare la paciențele care nu urmează corect indicațiile de administrare a alendronatului și/sau continuă administrarea alendronatului chiar și după apariția simptomelor care indică iritație esofagiană. Este foarte important ca pacienților să li se ofere informațiile complete despre modul de administrare, iar aceste informații să fie înțelese (vezi pct. 4.2). Paciențele trebuie informate că nerespectarea acestor instrucțiuni poate crește riscul apariției afecțiunilor esofagiene.

Deși în studiile clinice extinse nu a fost observat un risc crescut, după punerea pe piață au fost raportate cazuri rare de ulcer gastric și ulcer duodenal, unele dintre ele severe și cu complicații (vezi pct. 4.8).

Osteonecroza maxilarului

Osteonecroza maxilarului, în general asociată cu o extracție dentară și/sau cu infecție locală (incluzând osteomielită) a fost raportată la pacienții cu cancer, tratați cu o schemă terapeutică incluzând, în principal, administrarea intravenoasă de bifosfonați. Mulți dintre acești pacienți au fost tratați concomitent cu chimioterapice și corticosteroizi. Osteonecroza maxilarului a fost raportată, de asemenea, la pacienți cu osteoporoză tratați cu bifosfonați cu administrare orală.

Trebuie luați în considerare următorii factori de risc atunci când se evaluează riscul individual de a dezvolta osteonecroză a maxilarului:

- potența bifosfonatului (mai mare pentru acidul zoledronic), calea de administrare (a se vedea mai sus) și doza cumulativă
- cancer, chimioterapie, radioterapie, corticosteroizi, inhibitori ai angiogenezei, fumat
- antecedente de boli dentare, igienă dentară precară, boală periodontală, proceduri dentare invazive și protezele dentare ajustate incorect

La pacienții cu status dentar deficitar trebuie avută în vedere o examinare a danturii, asociată cu măsuri de prevenție stomatologică, înainte de inițierea tratamentului cu bifosfonați cu administrare orală.

Dacă este posibil, acești pacienți trebuie să evite procedurile dentare invazive în timpul tratamentului. La pacienții la care osteonecroza maxilarului apare în timpul tratamentului cu bifosfonați, o intervenție chirurgicală dentară poate exacerba această situație. Pentru pacienții care necesită proceduri stomatologice, nu sunt disponibile informații care să sugereze că întreruperea tratamentului cu bifosfonați reduce riscul de osteonecroză a maxilarului.

Evaluarea clinică a medicului curant trebuie să ghideze planul terapeutic pentru fiecare pacient, în funcție de raportul individual beneficiu/risc.

În timpul tratamentului cu bifosfonați toți pacienții trebuie încurajați să mențină o igienă dentară bună, să efectueze verificări dentare de rutină și să raporteze orice simptom la nivelul cavității bucale, precum mobilitate dentară, durere sau umflare.

Osteonecroza canalului auditiv extern

Osteonecroza canalului auditiv extern a fost raportată în cazul bifosfonaților în special în cazul tratamentului pe termen lung. Factorii de risc posibili pentru osteonecroza canalului auditiv extern

sunt utilizarea steroizilor și chimioterapia și/sau factorii de risc locali cum sunt infecțiile și traumatismele. Posibilitatea osteonecrozei canalului auditiv extern trebuie avută în vedere la pacienții care primesc bifosonați care prezintă simptome auditive precum durere sau secreții sau infecție auriculară cronică.

Durere musculo-scheletală

La pacienții tratați cu bifosonați au fost raportate durere osoasă, articulară și/sau musculară. În cadrul experienței după punerea pe piață aceste simptome au fost rareori severe și/sau incapacitante (vezi pct. 4.8). Debutul acestor simptome a variat de la o zi la câteva luni de la inițierea tratamentului. La majoritatea pacienților simptomele s-au ameliorat după oprirea tratamentului. O reapariție a simptomelor s-a produs când pacienții au fost expuși la același medicament sau la alt bifosfonat.

Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanteriene și de diafiză femurală, în special la pacienții care urmează un tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Aceste fracturi transversale sau oblice scurte pot apărea oriunde de-a lungul femurului, imediat de sub trohanterul mic până imediat deasupra platoului supracondilian. Aceste fracturi apar în urma unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unii pacienți prezintă durere la nivelul coapsei sau la nivel inghinal, asociată adesea cu aspecte imagistice de fracturi de stres, prezente cu săptămâni până la luni de zile înainte de apariția unei fracturi femurale complete. Fracturile sunt adesea bilaterale; de aceea, la pacienții tratați cu bifosonați la care s-a confirmat apariția unei fracturi de diafiză femurală, trebuie examinat femurul contralateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi. La pacienții la care se suspicionează o fractură femurală atipică, până la finalizarea evaluării trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bifosonați, pe baza aprecierii raportului risc-beneficiu individual.

În timpul tratamentului cu bifosonați, pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice durere la nivelul coapsei, șoldului sau la nivel inghinal, iar orice pacient care prezintă astfel de simptome trebuie evaluat pentru o fractură femurală incompletă.

Fracturi atipice ale altor oase

Au fost raportate, de asemenea, fracturi atipice ale altor oase, cum ar fi ulna și tibia, la pacienții care urmează tratament pe termen lung. La fel ca în cazul fracturilor femurale atipice, aceste fracturi apar după traumatisme minime sau chiar fără traumatism, iar unii pacienți prezintă durere prodromală înainte de apariția fracturii complete. În cazul fracturilor ulnaire, acest lucru poate fi legat de solicitarea repetitivă cauzată de utilizarea pe termen lung a dispozitivelor de sprijin pentru mers.

Reacții cutanate

Rar, în perioada de după punerea pe piață au fost raportate reacții adverse cutanate severe care includ sindrom Stevens Johnson și necroliză epidermică toxică.

Insuficiență renală

Alendronatul nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală, dacă clearance-ul creatininei este mai mic de 35 ml/min (vezi pct. 4.2).

Metabolismul mineral și osos

Trebuie luate în considerare și cauzele de osteoporoză, altele decât deficitul de estrogeni și îmbătrânirea.

Hipocalcemia trebuie corectată înaintea inițierii terapiei cu alendronat (vezi pct. 4.3.). Alte tulburări ale metabolismului mineralelor (cum sunt deficitul de vitamină D și hipoparatiroidismul) trebuie, de asemenea, obligatoriu tratate înaintea inițierii terapiei cu alendronat. La pacientele aflate în aceste condiții, calcemia și simptomele de hipocalcemie trebuie monitorizate în timpul tratamentului cu alendronat.

Datorită efectului pozitiv al alendronatului de creștere a mineralizării osoase, pot să apară scăderi ale calcemiei și fosfatemiei, în special la pacienții care iau glucocorticoizi la care absorbția de calciu poate fi scăzută. Acestea sunt, de obicei, ușoare și asimptomatice. Totuși, în cazuri rare, a fost raportată hipocalcemie simptomatică, ocazional severă și care apare mai ales la pacientele aflate în condiții

predispozante (de exemplu, hipoparatiroidism, deficit de vitamina D și în caz de malabsorbție a calciului).

În consecință, asigurarea unui aport adecvat de calciu și vitamina D este importantă, în mod special, la pacienții tratați cu corticosteroizi.

Alendronat Sandoz conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ingerarea de alimente sau băuturi în același timp (incluzând apa minerală) sau administrarea concomitentă de suplimente de calciu, antiacide sau alte medicamente cu administrare orală, poate modifica absorbția alendronatului. Ca urmare, pacienții trebuie să aștepte cel puțin 30 de minute de la administrarea alendronatului, înainte de a lua alte medicamente pe cale orală (vezi pct. 4.2).

Nu se anticipează interacțiuni clinice semnificative cu alte medicamente. În studiile clinice, la un număr de pacienți s-a administrat estrogen (intravaginal, transdermic sau oral) concomitent cu alendronat. Niciun fel de reacții adverse nu au putut fi relaționate cu acest tratament concomitent.

Deoarece utilizarea medicamentelor AINS se asociază cu iritație gastro-intestinală, se recomandă precauție în timpul administrării concomitente cu alendronat.

Deși nu au fost realizate studii specifice privind interacțiunile, în cadrul studiilor clinice alendronatul a fost administrat concomitent cu un număr de alte medicamente prescrise frecvent, fără nicio evidență a unor interacțiuni care să inducă reacții adverse, clinic semnificative.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date sau există date limitate privind utilizarea alendronatului la gravide. Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere. Alendronatul administrat la în timpul sarcinii la șobolan a determinat distocie, indusă de hipocalcemie (vezi pct. 5.3). Alendronatul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă alendronatul/metaboliții săi sunt excretați în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc pentru nou născuți/sugari. Alendronatul nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Bifosfonații sunt încorporați în matricea osoasă, din care se eliberează treptat pe parcursul mai multor ani. Cantitatea de bifosfonați încorporați la nivel osos la un adult și cantitatea eliberată în circulația sistemică depinde de doză și durata utilizării acestora (vezi pct. 5.2). Nu există date referitoare la riscul asupra fătului la om. Prin urmare există un risc teoretic de afectare fetală, în special la nivelul scheletului, în cazul în care o femeie rămâne gravidă după completarea unei cure de tratament cu bifosfonați. Impactul factorilor variabili precum perioada de timp între tratamentul cu bifosfonați și concepție, utilizarea individuală a bifosfonaților și calea de administrare (administrare intravenoasă) asupra riscului nu a fost studiat.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Alendronatul nu are efecte sau are efecte neglijabile asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unele reacții adverse (de exemplu, vedere încețoșată, amețeli și dureri severe osoase, musculare sau articulare [vezi pct. 4.8]) care au fost raportate la utilizarea Alendronat Sandoz pot afecta capacitatea unor pacienți de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Răspunsurile individuale la Alendronat Sandoz pot varia (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Într-un studiu cu durata de un an care a inclus femei cu osteoporoză aflate în perioada de postmenopauză, profilurile generale de siguranță pentru alendronatul de sodiu administrat în doză de 70 mg o dată pe zi (n = 519) și pentru alendronatul de sodiu administrat în doză de 10 mg pe zi (n = 370) au fost similare.

În două studii clinice cu durata de trei ani, cu un protocol aproape identic, efectuate la femei aflate în post-menopauză (alendronat 10 mg: n=196 ; placebo: n=397) profilurile de siguranță globale pentru alendronat 10 mg zilnic și placebo au fost similare.

În continuare, sunt prezentate reacțiile adverse raportate de investigatori ca fiind posibile, probabil sau categoric determinate de către medicament și care au apărut în procente mai mari de 1% în studiile cu durata de 1 an la oricare dintre grupurile tratate sau care au apărut la mai mult de 1% dintre pacientele tratate cu alendronat 10 mg pe zi și cu o incidență mai mare decât la pacientele la care s-a administrat placebo, în studiile cu durata de trei ani:

	Studiu cu durata de un an		Studii cu durata de trei ani	
	Alendronat un comprimat de 70 mg pe săptămână (n=519) %	Alendronat 10 mg zilnic (n=370) %	Alendronat 10 mg zilnic (n=196) %	Placebo (n=397) %
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>				
Durere abdominală	3,7	3,0	6,6	4,8
Dispepsie	2,7	2,2	3,6	3,5
Regurgitație acidă	1,9	2,4	2,0	4,3
Greață	1,9	2,4	3,6	4,0
Distensie abdominală	1,0	1,4	1,0	0,8
Constipație	0,8	1,6	3,1	1,8
Diaree	0,6	0,5	3,1	1,8
Disfagie	0,4	0,5	1,0	0
Flatulență	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastrită	0,2	1,1	0,5	1,3
Ulcer gastric	0	1,1	0	0
Ulcer esofagian	0	0	1,5	0
<i>Tulburări musculo-scheletice</i>				
Durere musculo-scheletică (oase, mușchi sau articulații)	2,9	3,2	4,1	2,5
Crampe musculare	0,2	1,1	0	1,0
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>				
Cefalee	0,4	0,3	2,6	1,5

Următoarele reacții adverse au fost raportate, de asemenea, în studiile clinice și/sau după punerea pe piață:

Frecvențele sunt definite astfel:

Foarte frecvente: ($\geq 1/10$)

Frecvente: ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente: ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare: ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare: ($< 1/10000$, inclusiv cazuri izolate)

Necunoscute (nu pot fi estimate din datele disponibile)

Tulburări ale sistemului imunitar	<i>Rare:</i> reacții de hipersensibilitate incluzând urticarie și angioedem
Tulburări metabolice și de nutriție	<i>Rare:</i> hipocalcemie simptomatică, adesea în asociere cu afecțiuni predispozante [§]
Tulburări ale sistemului nervos	<i>Frecvente:</i> cefalee, amețeală [†] <i>Mai puțin frecvente:</i> disgeuzie [†]
Tulburări oculare	<i>Mai puțin frecvente:</i> inflamație oculară (uveită, sclerită, episclerită)
Tulburări acustice și vestibulare	<i>Frecvente:</i> vertij [†] <i>Foarte rare:</i> Osteonecroză a canalului auditiv extern (reacție adversă din clasa bisfosfonatilor)
Tulburări gastrointestinale	<i>Frecvente:</i> dureri abdominale, dispepsie, constipație, diaree, flatulență, ulcer esofagian*, disfagie*, distensie abdominală, regurgitație acidă. <i>Mai puțin frecvente:</i> greață, vărsături, gastrită, esofagită*, eroziuni esofagiene*, sânge în scaun (melenă) [†] <i>Rare:</i> stricturi esofagiene*, ulcerații orofaringiene*, tulburări la nivelul tractului gastrointestinal superior (perforații, ulcere, hemoragii) [§]
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<i>Frecvente:</i> alopecie [†] , prurit [†] <i>Mai puțin frecvente:</i> erupție cutanată tranzitorie, eritem. <i>Rare:</i> erupție cutanată tranzitorie cu fotosensibilitate, reacții cutanate severe, incluzând sindrom Stevens-Johnson și necroză epidermică toxică [†]
Tulburări musculo-scheletice ale țesutului conjunctiv și osoase	<i>Foarte frecvente:</i> dureri musculo-scheletice (osoase, musculare sau articulare) care sunt uneori severe ^{†§} <i>Frecvente:</i> tumefiere a articulațiilor [†] <i>Rare:</i> osteonecroză de maxilar ^{†§} , fracturi atipice subtrohanteriene și de diafiză femurală (reacții adverse specifice clasei bifosfonatilor)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<i>Frecvente:</i> astenie [†] , edeme periferice [†] <i>Mai puțin frecvente:</i> simptome tranzitorii, ca în faza de răspuns acut (mialgie, stare generală de rău și rareori febră), asociate în mod caracteristic cu inițierea tratamentului.

§Vezi pct. 4.4.

†În timpul studiilor clinice frecvența a fost similară la grupul la care s-a administrat medicamentul și la grupul care a utilizat placebo.

*Vezi pct. 4.2 și 4.4.

‡Această reacție adversă a fost identificată în timpul supravegherii după punerea pe piață. Frecvența de reacții adverse rare a fost estimată pe baza studiilor clinice relevante

‡Identificate după punerea pe piață.

Descrierea unor reacții adverse selectate

Fracturi atipice subtrohanteriene și diafizare ale femurului

Deși fiziopatologia este neclară, dovezi consistente din studii epidemiologice sugerează un risc crescut de fracturi atipice subtrohanteriene și diafizare ale femurului în urma terapiei pe termen lung cu bifosfonați pentru tratamentul osteoporozei postmenopauzale, în special după trei până la cinci ani de utilizare. Riscul absolut de fracturi atipice subtrohanteriene și diafizare ale femurului (reacție adversă a clasei de bifosfonați) rămâne totuși rar.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

Tel: +4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

Hipocalcemia, hipofosfatemia și evenimentele adverse la nivelul tractului gastrointestinal superior cum sunt dispepsie, pirozis, esofagită, gastrită sau ulcer, pot apărea ca urmare a supradozajului pe cale orală.

Tratament

Nu sunt disponibile informații specifice cu privire la tratamentul supradozajului cu alendronat. Pentru a lega alendronatul trebuie administrat lapte sau antiacide. Din cauza riscului de iritație esofagiană, nu trebuie indusă emeza, iar pacientul trebuie să rămână în ortostatism.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul afecțiunilor osoase, bifosfonați, codul ATC : M05BA04

Mecanism de acțiune

Substanța activă din Alendronat Sandoz, alendronatul de sodiu trihidrat, este un bifosfonat ce inhibă resorbția osoasă osteoclastică, fără efecte directe asupra formării osoase. Studiile preclinice au demonstrat localizarea preferențială a alendronatului la nivelul situs-urilor unde are loc resorbția

activă. Activitatea osteoclastică este inhibată, dar formarea și legarea osteoclastelor nu este afectată. Oasele formate în timpul tratamentului cu alendronat au structură normală.

Siguranta și eficacitatea clinică

Tratamentul osteoporozei post-menopauză

Osteoporoza este definită ca densitate minerală osoasă (DMO) a coloanei vertebrale sau a articulației șoldului cu o deviație standard de 2,5 sub valoarea medie a populației tinere sănătoase sau ca o fractură anterioară determinată de fragilitatea osoasă, fără legătură cu DMO.

Echivalența terapeutică dintre alendronat un comprimat pe săptămână (n=519) și alendronat 10 mg pe zi (n=370) a fost demonstrată printr-un studiu multicentric cu durata de 1 an, efectuat la femeile aflate în postmenopauză, diagnosticate cu osteoporoză. Creșterea medie a valorii inițiale a DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare, după un an, a fost de 5,1% (interval de încredere 95%: 4,8; 5,4%) la grupul tratat cu alendronat 70 mg o dată pe săptămână și de 5,4% (interval de încredere 95%: 5,0; 5,8%) la grupul tratat cu alendronat 10 mg pe zi. Creșterea DMO la nivelul capului femural a fost de 2,3% la grupul tratat cu alendronat 70 mg o dată pe săptămână, respectiv, 2,9% la grupul tratat cu alendronat 10 mg pe zi, iar la nivelul șoldului de 2,9%, respectiv de 3,1%. Creșterea densității osoase la nivelul altor părți ale scheletului a fost similară, pentru ambele grupuri de tratament.

Efectele alendronatului asupra DMO și incidenței fracturilor la femeile aflate în postmenopauză au fost studiate în două studii de eficacitate inițiale, cu protocol identic (n=994) și într-un studiu intervențional privind fracturile (SIF: n= 6459).

În studiile inițiale de eficacitate, la pacientele tratate cu alendronat 10 mg pe zi, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo, creșterea DMO, după 3 ani, a fost de 8,8% la nivelul coloanei vertebrale, de 5,9% la nivelul capului femural și de 7,8% la nivelul trohanterului. Creșterea DMO la nivelul întregului corp a fost, de asemenea, semnificativă. S-a înregistrat o reducere cu 48% a cazurilor de fracturi vertebrale (3,2% la pacientele tratate cu alendronat față de 6,2% la grupul la care s-a administrat placebo). În perioada de extensie, de doi ani, care a urmat acestor studii, s-a observat continuarea creșterii DMO la nivelul coloanei vertebrale și trohanterului. În plus, DMO la nivelul capului femural și a corpului ca întreg, s-a menținut.

Studiile SIF au inclus două studii placebo-controlate, în care s-a administrat alendronat zilnic (5 mg pe zi, timp de 2 ani și 10 mg pe zi pentru încă unul sau doi ani).

- **Studiul SIF 1:** studiu cu durata de 3 ani, efectuat la 2027 pacienți care suferiseră cel puțin o fractură (compresie) vertebrală. În acest studiu, administrarea zilnică de alendronat a redus incidența fracturilor noi de coloană vertebrală ≥ 1 cu 47% (alendronat 7,9% comparativ cu placebo 15%). În plus, s-a înregistrat o reducere statistic semnificativă a incidenței fracturilor de șold (1,1% comparativ cu 2,2%, o reducere de 51%).
- **Studiul SIF 2:** studiu cu durata de 4 ani, efectuat la 4432 pacienți cu masă osoasă redusă, dar fără fracturi vertebrale în antecedente. În acest studiu, în analiza subgrupului femeilor cu osteoporoză (37% din totalul populației care a îndeplinit caracteristicile definiției osteoporozei, detaliate mai sus) a fost observată o diferență semnificativă referitoare la incidența fracturilor de șold (alendronat 1%, comparativ cu placebo 2,2%, o reducere de 56%) și la incidența fracturilor de coloană ≥ 1 (2,9% comparativ cu 5,8%, o reducere de 50%).

Rezultatele testelor de laborator

În studiile clinice au fost observate scăderi ușoare, asimptomatice, tranzitorii ale calciului și fosfatului seric la aproximativ 18% și respectiv 10 % dintre pacienții care au luat alendronat 10 mg/zi, față de aproximativ 12 și 3% dintre cei care au luat placebo. Cu toate acestea, incidența scăderii valorilor calciului seric la $< 8,0$ mg/dl (2,0 mmol/l) și ale fosfatului seric la $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) a fost similar la ambele grupe de tratament.

Copii și adolescenți

Alendronatul sodic a fost studiat la un număr mic de pacienți cu osteogenesis imperfecta, cu vârsta sub 18 ani. Rezultatele sunt insuficiente pentru a susține utilizarea la pacienți copii și adolescenți cu osteogenesis imperfecta.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Comparativ cu doza de referință administrată intravenos, biodisponibilitatea orală medie a alendronatului la femei a fost de 0,64%, pentru doze variind de la 5 la 70 mg, administrate după o noapte de repaus alimentar și cu 2 ore înainte de un mic dejun standardizat. Biodisponibilitatea a scăzut cu un procent estimativ de 0,46% și 0,39%, atunci când alendronatul a fost administrat cu o oră sau cu o jumătate de oră înainte de un mic dejun standard. În studiile efectuate pentru indicația de osteoporoză alendronatul a fost eficient când a fost administrat cu cel puțin 30 de minute înainte de prima masă sau băutură din acea zi. Biodisponibilitatea a fost neglijabilă, indiferent dacă alendronatul a fost administrat împreună cu alimente sau până la două ore după un mic dejun standardizat. Administrarea concomitentă de alendronat cu cafea sau suc de portocale a redus biodisponibilitatea cu aproximativ 60%.

La subiecții sănătoși, administrarea orală de prednisolon (20 mg de trei ori pe zi, timp de cinci zile) nu a determinat vreo modificare semnificativă clinic a biodisponibilității alendronatului administrat oral (o creștere medie variind de la 20% la 44%).

Distribuție

Studiile la șobolani au arătat că după administrarea intravenoasă a dozei de 1 mg/kg alendronatul este distribuit inițial către țesuturile moi, dar este apoi rapid redistribuit către schelet sau excretat în urină.

La om, volumul mediu de distribuție, la starea de echilibru, exclusiv la nivel osos, este de cel puțin 28 litri. Concentrațiile plasmatice ale medicamentului, după administrarea orală de dozele terapeutice, sunt prea mici pentru detectarea analitică (<5 ng/ml). La om, legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 78%.

Metabolizare

La animale sau la om, nu există nicio evidență că alendronatul este metabolizat.

Eliminare

După administrarea intravenoasă a unei doze unice de alendronat (^{14}C), 50% din radioactivitate a fost excretată în urină, în decurs de 72 ore, și o cantitate mică de substanță marcată radioactiv sau chiar deloc a fost recuperată în materiile fecale. După administrarea intravenoasă a unei doze unice de 10 mg, clearance-ul renal al alendronatului a fost de 71 ml/min și clearance-ul sistemic nu a depășit 200 ml/min. Concentrația plasmatică a scăzut cu mai mult de 95%, în timpul următoarelor 6 ore de la administrarea intravenoasă.

La om, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este estimat să depășească zece ani, reflectând eliberarea alendronatului de la nivelul scheletului.

La șobolan, alendronatul nu se excretă prin mecanismele de transport acide sau bazice de la nivel renal și, de aceea, se presupune că, la om, nu interferă cu eliminarea altor medicamente prin aceste mecanisme.

Insuficiență renală

Studii preclinice au arătat că medicamentul nu este depozitat în oase și este rapid excretat în urină. La animale, nu s-a evidențiat saturația captării la nivel osos, după administrarea intravenoasă cronică de doze cumulative, de până la 35 mg/kg. Deși nu există date clinice disponibile, se presupune că, similar cu rezultatele obținute la animale, eliminarea renală a alendronatului este redusă la pacienții cu insuficiență renală.

De aceea, la pacienții cu insuficiență renală, este posibilă o acumulare mai mare a alendronatului în oase (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen. Studiile efectuate la femelele de șobolan au arătat că tratamentul cu alendronat în timpul gestației este asociat cu distocie în timpul parturii, în relație cu hipocalcemia. La fetele de șobolan, cărora li s-au administrat doze mari de alendronat în timpul gestației, s-a demonstrat o incidență crescută a osificării incomplete. La om, relevanța acestor constatări nu este cunoscută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Carrageenan
Macrogol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate sunt disponibile în blistere din OPA-Al-PVC/Al și inserate în cutii de carton.

Mărimi de ambalaj:
Blister: 2, 4, 6, 8, 12, 14 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.
Calea Floreasca, nr. 169A
Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459,
București, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI PUNERE PE PIAȚĂ

8465/2015/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației: Decembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2026