

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

BONEZA

70 mg + 0,07 mg tableta
Alendronat, holekalciferol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Svaka tableta sadrži 70 mg alendronata u obliku alendronat natrijum trihidrata i 0,07 mg (2800 i.j) holekalciferola (vitamina D3), kao aktivne supstance.

Za popis svih pomoćnih supstanci vidi dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

BONEZA je indicirana za liječenje osteoporoze kod žena u postmenopauzi sa rizikom od nedostatka vitamina D. BONEZA smanjuje rizik od preloma kičme i kuka.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je jedna tableta jedanput sedmično.

Bolesnice treba uputiti da, ukoliko propuste popiti BONEZA tabletu, istu trebaju popiti odmah sljedećeg jutra. Bolesnice ne smiju uzeti dvije tablete u istom danu, nego trebaju nastaviti sa uzimanjem jedne tablete jedanput sedmično, na dan koji su odabrale na početku terapije.

Zbog prirode bolesti, tj. razvoja osteoporoze, BONEZA je lijek za dugotrajnu primjenu.

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

Sve bolesnice trebaju unositi dodatne količine kalcija u organizam, ako je unos hranom nedovoljan (vidi dio 4.4). Dodatni unos vitamina D mora se razmotriti pojedinačno za svaku bolesnicu, uzimajući u obzir unos vitamina D iz vitaminskih preparata i dodataka prehrani. Do sada nisu provedena ispitivanja kojima bi se utvrdilo da li sedmična doza vitamina D3 od 2800 i.j. u BONEZA tableti odgovara dnevnoj dozi vitamina D od 400 i.j.

Starije osobe

U kliničkim ispitivanjima nisu utvrđene razlike u efikasnosti ili sigurnosti primjene alendronata, vezano za godine starosti. Zbog toga kod starijih osoba nije potrebno prilagođavati dozu.

Bolesnice sa oštećenjem bubrega

Zbog nedostatka iskustva BONEZA se ne preporučuje bolesnicama sa oštećenjem bubrega kod kojih je kreatinin klirens manji od 35 ml/min. Kod bolesnica kod kojih je kreatinin klirens veći od 35 ml/min nije potrebno prilagođavati dozu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i efikasnost BONEZA tableta nije utvrđena kod djece mlađe od 18 godina. Obzirom da nema dostupnih podataka o primjeni kombinacije alendronske kiseline/holekalciferola, BONEZA se ne smije davati djeci mlađoj od 18 godina. Trenutno dostupni podaci o primjeni alendronske kiseline u pedijatrijskoj populaciji su navedeni u dijelu 5.1.

Način primjene

Za oralnu primjenu.

Da bi se obezbijedila odgovarajuća apsorpcija alendronata:

- BONEZA se mora uzimati samo sa vodom (ali ne sa mineralnom vodom) najmanje 30 minuta prije uzimanja prvog dnevnog obroka, pića, odnosno drugih lijekova (uključujući antacide, nadomjesne preparate za kalcij i vitamine). Ostala pića (uključujući i mineralnu vodu), hrana i neki lijekovi mogu smanjiti apsorpciju alendronata (vidi dio 4.5 i 4.8).

Da bi se smanjio rizik od iritacije jednjaka i pojave neželjenih reakcija s tim u vezi, treba se strogo pridržavati sljedećih uputstava (vidi dio 4.4):

- BONEZA se mora progutati, i to ujutro odmah nakon ustajanja, sa punom čašom obične vode (ne manje od 200 ml).
- Bolesnice moraju progutati cijelu BONEZA tabletu. Bolesnice ne smiju lomiti ili žvakati tabletu niti dopustiti da se tableta rastopi u ustima, zbog mogućnosti razvoja ulkusa orofarinksa.
- Bolesnice ne smiju leći dok ne pojedu svoj prvi dnevni obrok.
- Bolesnice ne smiju leći najmanje 30 minuta nakon uzimanja BONEZA tablete i dok ne pojedu svoj prvi dnevni obrok.
- BONEZA se ne smije uzimati navečer prije spavanja niti ujutro prije ustajanja.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u dijelu 6.1.
- Anomalije jednjaka ili drugi faktori koji usporavaju njegovo pražnjenje kao što su strikture ili ahalazija.
- Nemogućnost stajanja ili uspravnog sjedenja najmanje 30 minuta.
- Hipokalcemija.

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Alendronat

Neželjene reakcije gornjeg dijela probavnog sistema.

Alendronat može lokalno nadražiti sluznicu gornjeg dijela probavnog sistema. Zbog mogućnosti pogoršanja postojeće bolesti, posebnu pažnju treba obratiti kod primjene alendronata kod osoba sa aktivnim poteškoćama u gornjem dijelu probavnog sistema kao što su disfagija, oboljenja jednjaka, gastritis, upala dvanaestopalačnog crijeva, ulkusi ili nedavna anamneza (u posljednjih godinu dana) ozbiljnih gastrointestinalnih oboljenja kao što su peptički ulkus ili aktivno krvarenje u gastrointestinalnom sistemu ili operativni zahvat u gornjem dijelu gastrointestinalnog sistema osim piloroplastike (vidi dio 4.3). Kod bolesnica s dijagnozom Barretovog jednjaka, ljekar koji propisuje BONEZA mora procijeniti korist liječenja alendronatom u odnosu na moguće rizike kod svake bolesnice individualno.

Kod bolesnica koje su uzimale alendronat zapaženi su neželjeni efekti u području jednjaka (u pojedinim slučajevima neželjeni efekti su bili teški i zahtijevali su bolničko liječenje) kao što su upala jednjaka, ulkusi i erozije na jednjaku koji su rijetko bili praćeni strikturama jednjaka. Ljekare zbog toga treba upozoriti da pažljivo prate znakove ili simptome koji bi upućivali na moguće poteškoće u području jednjaka, a bolesnice treba posavjetovati da prestanu uzimati alendronat i da zatraže pomoć ljekara ako bi došlo do pojave simptoma iritacije jednjaka, kao što su disfagija, bolno gutanje ili bol u području iza grudne kosti, žgaravica ili pogoršanje postojeće žgaravice (vidi dio 4.8).

Primijećeno je da je rizik od teških neželjenih efekata u području jednjaka veći kod bolesnica koje se ne pridržavaju uputstava i/ili kod bolesnica koje nastave uzimati lijek i nakon pojave simptoma koji upućuju na iritaciju sluznice jednjaka. Zbog toga je vrlo važno da bolesnica dobije i razumije potpuna

uputstva o uzimanju lijeka (vidi dio 4.2). Bolesnice je potrebno upozoriti da nepridržavanje uputstvima povećava opasnost od problema s jednjakom.

Iako u opsežnim kliničkim ispitivanjima sa alendronatom nije zabilježen povećan rizik, nakon stavljanja lijeka u promet rijetko su zabilježeni podaci o pojavi ulkusa želuca i dvanaestopalačnog crijeva od kojih su neki bili teški i sa komplikacijama (vidi dio 4.8).

Osteonekroza vilice

Kod bolesnica sa karcinomom koje su prvenstveno liječene intravenskom primjenom bisfosfonata je prijavljena osteonekroza vilice, koja se obično povezuje sa vađenjem zuba i/ili lokalnom infekcijom (uključujući osteomijelitis). Mnoge od tih bolesnica su također primale hemoterapiju i kortikosteroide. Osteonekroza vilice je bila prijavljena i kod bolesnica sa osteoporozom koje su uzimale peroralne bisfosfonate.

Sljedeći faktori rizika trebaju se uzeti u obzir u procjenjivanju individualnog rizika od razvoja osteonekroze vilice:

- jačina bisfosfonata (najveća za zoledronsku kiselinu), način primjene (vidi gore) i kumulativna doza
- rak, hemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi, pušenje
- anamneza stomatoloških oboljenja, loša oralna higijena, bolesti parodonta, invazivni stomatološki zahvati i neodgovarajuće zubne proteze.

Prije početka liječenja peroralnim bisfosfonatima kod bolesnica sa lošim stomatološkim stanjem treba razmotriti stomatološki pregled i primjenu odgovarajućih preventivno-zaštitnih mjera.

Za vrijeme liječenja ove bolesnice trebaju izbjegavati invazivne stomatološke zahvate kad je to moguće. Kod bolesnica kod kojih se za vrijeme liječenja bisfosfonatima razvije osteonekroza vilice, hirurški zahvati u ustima mogu pogoršati stanje. Za bolesnice kojima je stomatološki zahvat neophodan nema raspoloživih podataka koji bi pokazali da prekid liječenja bisfosfonatima smanjuje rizik od razvoja osteonekroze vilice. Klinička odluka ordinirajućeg ljekara se mora zasnivati na planu liječenja prilagođenom svakoj bolesnici na osnovu procjene individualne koristi i rizika.

Za vrijeme liječenja sa bisfosfonatom, bolesnicama treba skrenuti pažnju na važnost održavanja oralne higijene, redovnih stomatoloških pregleda, kao i prijavljivanja bilo kojih oralnih simptoma kao što su klimanje zuba, bolovi ili oticanje.

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala je prijavljena kod primjene bisfosfonata, uglavnom, povezana sa dugotrajnom terapijom. Mogući faktori rizika osteonekroze vanjskog slušnog kanala uključuju upotrebu steroida i hemoterapiju i/ili lokalne faktore rizika poput injekcije ili traume. Mogućnost osteonekroze vanjskog slušnog kanala je potrebno uzeti u obzir kod bolesnika koji primaju bisfosfonate, a koji imaju simptome oboljenja uha uključujući bol ili iscjedak ili hronične infekcije uha.

Bol u mišićno-koštanom sistemu

Kod bolesnica koje uzimaju bisfosfonate zabilježeni su bol u kostima, zglobovima i/ili u mišićima. Nakon stavljanja lijeka u promet ovi simptomi su rijetko bili teški i/ili takvi da bi prouzrokovali onesposobljenost (vidi dio 4.8). Simptomi su se javljali u rasponu od jednoga dana do nekoliko mjeseci od početka liječenja. Kod većine bolesnica su se simptomi povukli nakon prekida liječenja. Nakon ponovljene primjene istog lijeka ili nekog drugog bisfosfonata, simptomi su se ponovo pojavili kod jedne grupe bolesnica.

Atipični prelomi bedrene kosti

Kod bolesnica koje su liječene bisfosfonatima, posebno kod onih koje su primale dugotrajnu terapiju za osteoporozu, su zabilježeni atipični subtrohanterični i dijafizealni prelomi bedrene kosti. Takvi poprečni ili kratki kosi prelomi se mogu pojaviti bilo gdje duž bedrene kosti od malog trohantera do suprakondilarnog dijela. Ovi prelomi se obično javljaju nakon minimalne traume ili bez traume a neke bolesnice osjećaju bol u području bedra ili prepone, često sa snimcima koji ukazuju na stresne frakture, sedmicama ili mjesecima prije pojavljivanja potpunog preloma bedrene kosti. Prelomi često mogu biti obostrani (u obje noge); stoga je kod bolesnica liječenih bisfosfonatima i koje imaju prelom trupa jedne bedrene kosti potrebno ispitati i bedrenu kost suprotne noge. Također je zabilježeno slabo zarastanje ovih preloma. Potrebno je razmotriti prekid terapije bisfosfonatima kod bolesnica sa

sumnjom na atipičnu frakturu bedrene kosti, dok se ne izvrši individualna procjena koristi i rizika od liječenja bisfosfonatima.

Za vrijeme liječenja bisfosfonatima bolesnice treba uputiti da prijave bilo kakvu bol u području bedra, kuka ili prepona, a svaka bolesnica sa takvim simptomima se mora pregledati zbog mogućeg nepotpunog preloma bedrene kosti.

Oštećenje funkcije bubrega

BONEZA se ne preporučuje bolesnicama sa oštećenjem bubrega kod kojih je kreatinin klirens manji od 35 ml/min (vidi dio 4.2).

Metabolizam minerala i kostiju

Potrebno je ispitati moguće postojanje i drugih uzroka osteoporoze, osim nedostatka estrogena i starenja.

Prije početka liječenja BONEZA tabletama treba korigovati hipokalcemiju (vidi dio 4.3). Također je potrebno liječiti i druge poremećaje koji utiču na metabolizam minerala (kao što su nedostatak vitamina D i hipoparatiroidizam). Količina vitamina D u lijeku BONEZA nije odgovarajuća za liječenje nedostatka vitamina D. Kod bolesnica koje imaju takve probleme, za vrijeme liječenja BONEZA tabletama, potrebno je pratiti koncentraciju kalcija u serumu i simptome hipokalcemije.

Zbog pozitivnog efekta alendronata na porast minerala u kostima, može doći do sniženja koncentracije kalcija i fosfata u serumu posebno kod bolesnica koje uzimaju glukokortikoide pa mogu imati smanjenu apsorpciju kalcija. To sniženje je obično malo i asimptomatsko. Ipak, zabilježeni su i rijetki slučajevi simptomatske hipokalcemije od kojih su neki bili teški i obično su se javljali kod osoba sa predisponirajućim stanjima (kao što su hipoparatiroidizam, nedostatak vitamina D i malapsorpcija kalcija) (vidi dio 4.8).

Holekalciferol

Kod bolesnica čija je bolest povezana sa neregulisanom hiperprodukcijom kalцитriola (kao što su leukemija, limfom, sarkoidoza), vitamin D3 može pojačati hiperkalcemiju i/ili hiperkalciuriju. Kod tih bolesnica mora se pratiti koncentracija kalcija u serumu i u urinu.

Kod bolesnica sa malapsorpcijom može doći do smanjenja apsorpcije vitamina D3.

Pomoćne supstance

Ovaj lijek sadrži laktozu i saharozu. Bolesnice sa rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja fruktoze ili galaktoze, nedostatkom laktaze, malapsorpcijom glukoze-galaktoze ili nedostatkom saharoze-izomaltaze, ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Alendronat

Hrana i piće (uključujući mineralnu vodu), dodaci kalcija, antacidi i neki peroralni lijekovi, ako se koriste istovremeno sa alendronatom uticat će na njegovu apsorpciju. Zato bolesnice trebaju pričekati najmanje pola sata nakon uzimanja alendronata prije nego što uzmu koji drugi oralni lijek.

Ne očekuju se druge klinički značajne interakcije s lijekovima. U kliničkim su ispitivanjima neke bolesnice uz alendronat primale i estrogen (intravaginalno, transdermalno ili oralno).

Nisu utvrđene nikakve nuspojave koje bi se mogle povezati s njihovom istovremenom primjenom. Iako nisu provedena specifična istraživanja interakcija, u kliničkim se ispitivanjima alendronat istovremeno primjenjivao s mnogim uobičajenim lijekovima, a da pri tome nisu zabilježene neke klinički značajne interakcije.

Holekalciferol

Apsorpciju vitamina D mogu smanjiti olestra (olestra je beskalorično i bezmasno ulje za kuhanje), mineralna ulja, orlistat i sekvestranti žučne kiseline (npr. holestiramin i holestipol).

Katabolizam vitamina D mogu povećati antikonvulzivi, cimetidin i tiazidi. Za svaku bolesnicu posebno treba razmotriti dodatnu primjenu dodatka vitamina D.

4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

BONEZA je namijenjen samo ženama u postmenopauzi i zbog toga se ne smije davati trudnicama i dojiljama.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni alendronata kod trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost. Primjena alendronata kod skotnih ženki štakora prouzrokovala je težak porod zbog hipokalcemije (vidi dio 5.3). Ispitivanja na životinjama su pokazala hiperkalcemiju i reproduktivnu toksičnost sa visokim dozama vitamina D (vidi dio 5.3). BONEZA se ne smije primjenjivati tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se alendronat/metaboliti izlučuju u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Alendronat se ne smije primjenjivati tokom dojenja. Holekalciferol i neki njegovi aktivni metaboliti izlučuju se u mlijeko.

Plodnost

Bisfosfonati se ugrađuju u koštani matriks odakle se postepeno oslobađuju tokom nekoliko godina. Količina bisfosfonata koja se ugrađuje u kosti odraslih osoba, pa tako i količina koja se može ponovo vratiti u sistemsku cirkulaciju, direktno ovisi o primjenjenoj dozi i dužini primjene bisfosfonata (vidi dio 5.2). Nema podataka o riziku za fetus kod ljudi. Međutim, postoji teoretska mogućnost rizika za oštećenje fetusa, prvenstveno za oštećenje skeleta, kod žena koje zatrudne nakon liječenja bisfosfonatima. Nije ispitan uticaj raznih faktora kao što su vrijeme od prestanka liječenja do začeća, vrsta primijenjenog bisfosfonata i put primjene (intravenski ili oralno) za razvoj rizika.

4.7. Uticaj na psihofizičku sposobnost

BONEZA može umjereno uticati na sposobnost upravljanja motornim vozilima ili rada sa mašinama kod bolesnika kod kojih se pojave određeni neželjeni efekti (npr. zamagljen vid, omaglica i jaki bolovi u kostima, mišićima ili zglobovima (vidi dio 4.8)).

4.8. Neželjena djelovanja

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljena neželjena djelovanja bila su ona u gornjem dijelu probavnog sistema koja su uključivala: bol u truhu, dispepsiju, ulkus jednjaka, otežano gutanje, nadutost trbuha i regurgitaciju želučane kiseline (>1%).

Tabelarni prikaz neželjenih djelovanja

Niže navedena neželjena djelovanja su zabilježena tokom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja alendronata u promet. Osim njih nisu zabilježena nikakva nova neželjena djelovanja vezana uz kombinaciju alendronata i holekalciferola.

Učestalost neželjenih djelovanja opisana je izrazima: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$).

Organski sistem	Učestalost	Neželjena djelovanja
Poremećaji imunološkog sistema:	rijetko	reakcije preosjetljivosti uključujući urtikariju i angioedem
Poremećaji metabolizma i prehrane:	rijetko	simptomatska hipokalcemija, često povezana sa predisponirajućim stanjima. [§]
Poremećaji nervnog sistema:	često	glavobolja, omaglica [†]
	manje često	disgeuzija [†]

Poremećaji oka:	manje često	upala oka (uveitis, skleritis ili episkleritis)
Poremećaji uha i sluhovoda:	često	vertoglavica [†]
	manje često	osteonekroza vanjskog slušnog kanala (neželjena reakcija klase bisfosfonata)
Poremećaji probavnog sistema:	često	bol u trbuhu, dispepsija, zatvor, proljev, vjetrovi, ulkus jednjaka*, otežano gutanje*, nadutost trbuha, regurgitacija želučane kiseline
	manje često	mučnina, povraćanje, gastritis, ezofagitis*, erozije jednjaka*, melena [†]
	rijetko	strikture jednjaka*, ulceracija orofarinksa*, perforacije, ulkusi i krvarenja u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta [§]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva:	često	alopecija [†] , pruritus [†]
	manje često	osip, eritem
	rijetko	osip i fotosenzitivnost, teške kožne reakcije uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu [‡]
Poremećaji mišićnokoštanog sistema i vezivnog tkiva:	vrlo često	bolovi u mišićno-koštanom sistemu (kostima, mišićima ili zglobovima) koji su ponekad jaki ^{†§}
	često	oticanje zglobova [†]
	rijetko	osteonekroza vilice ^{†§} ; atipični subtrohanterični i dijafizealni prelomi bedrene kosti (neželjena reakcija grupe bisfosfonata)
Opšti poremećaji i poremećaji vezani za mjesto primjene lijeka:	često	astenija [†] , periferni edem [†]
	manje često	prolazni simptomi kao što su odgovor akutne faze (mialgija, slabost i rijetko groznica), obično na početku uzimanja lijeka [†]
[§] Vidi dio 4.4 [†] Učestalost u kliničkim ispitivanjima je bila slična u grupi koja je primala lijek i placebo grupi. *Vidi dijelove 4.2 i 4.4 [‡] Ova neželjena reakcija je uočena praćenjem nakon stavljanja lijeka u promet. Rijetka učestalost je procijenjena na temelju relevantnih kliničkih ispitivanja.		

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Alendronat

Simptomi

Posljedice predoziranja nakon peroralne primjene mogu biti hipokalcemija, hipofosfatemija te neželjeni efekti u području gornjeg dijela probavnog sistema, kao što su mučnina u trbuhu, žgaravica, upala sluznice jednjaka ili želuca ili ulkusi.

Liječenje

Nema raspoloživih specifičnih podataka o liječenju predoziranja alendronatom. U slučaju predoziranja BONEZA tabletama, za vezanje alendronata potrebno je dati mlijeko ili antacide. Zbog rizika od iritacije sluznice jednjaka ne preporučuje se izazivati povraćanje i bolesnica treba ostati u uspravnom položaju.

Holekalciferol

U slučaju hronične primjene kod zdravih odraslih osoba u dozi nižoj od 10000 i.j. na dan, nisu zabilježeni toksični efekti vitamina D. U petomjesečnom kliničkom ispitivanju provedenom kod zdravih odraslih osoba, primjena vitamina D₃ u dozi od 4000 i.j. na dan nije bila povezana sa hiperkalciurijom ili hiperkalcemijom.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi za liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati, kombinacije

ATC klasifikacija: M05BB03

BONEZA je kombinovana tableta koja sadrži dvije aktivne supstance, alendronsku kiselinu u obliku alendronat natrij trihidrata i holekalciferol (vitamin D₃).

Mehanizam djelovanja

Alendronat

Alendronat natrij je bisfosfonat koji inhibira resorpciju kosti posredovanu osteoklastima, bez direktnog uticaja na formiranje kosti. Preklinička istraživanja su pokazala da se alendronat veže najprije na mjesta aktivne resorpcije kostiju. Time inhibira aktivnost osteoklasta, bez djelovanja na nakupljanje osteoklasta ili njihovo vezivanje na kost. Kost koja se formira za vrijeme liječenja alendronatom je normalnog kvaliteta.

Holekalciferol (vitamin D₃)

Vitamin D₃ se stvara u koži čovjeka pretvaranjem 7-dehidroholesterolu u vitamin D₃ nakon izlaganja sunčevoj svjetlosti (ultraljubičastom zračenju). Tamo gdje je izlaganje sunčevoj svjetlosti nedovoljno, vitamin D₃ predstavlja esencijalnu supstancu u hrani (nutrijens). Vitamin D₃ se u jetri pretvara u 25-hidroksivitamin D₃ gdje se i pohranjuje dok se ne ukaže potreba za njim. Pretvaranje u aktivni hormon koji mobilizira kalcij 1,25-dihidroksivitamin D₃ (kalcitriol) se odvija u bubrezima i precizno je regulisano. Osnovni način na koji djeluje 1,25-dihidroksivitamin D₃ jeste povećavanje apsorpcije kalcija i fosfata iz crijeva, regulisanje koncentracije kalcija u serumu, izlučivanje kalcija i fosfata bubrezima, formiranje i resorpcija kostiju.

Vitamin D₃ je potreban za normalno stvaranje kostiju. Nedostatak vitamina D se javlja kada su izlaganje sunčevoj svjetlosti i njegov unos hranom nedovoljni. Nedostatak je povezan sa negativnim balansom kalcija, gubitkom koštane mase i povećanim rizikom od preloma kostiju. U teškim slučajevima zbog nedostatka vitamina D dolazi do sekundarnog hiperparatiroidizma, hipofosfatemije, slabljenja proksimalnih mišića i osteomalacije, čime se dodatno povećava rizik od padova i preloma kostiju kod osoba koje boluju od osteoporoze. Uzimanje nadomjesnih preparata za vitamin D smanjuje rizik za nastanak opisanih slučajeva i njihovih posljedica.

Osteoporoza je stanje kod kojeg je mineralna gustoća kostiju kičme ili kuka za 2,5 standardne devijacije manja od srednje normalne vrijednosti za mladu zdravu populaciju ili kao prethodni "krhki" prelom bez obzira na mineralnu gustoću kostiju.

Klinička efikasnost i sigurnost

Klinička ispitivanja lijeka

Efekat djelovanja lijeka (alendronat 70 mg/vitamin D₃ 2800 i.j.) na vitamin D je dokazan u multinacionalnom ispitivanju u trajanju od 15 sedmica, koje je obuhvatilo 682 žene u postmenopauzi sa osteoporozom, kod kojih su početne vrijednosti 25-hidroksivitamina D u serumu bile sljedeće: srednja vrijednost, 56 nmol/l [22,3 ng/ml]; raspon, 22,5-225 nmol/l [9-90 ng/ml]. Bolesnice su jedanput sedmično primale lijek u nižoj dozi (70 mg/2800 i.j.) (n=350) ili ALENDRONAT 70 mg (n=332); dodatni unos vitamina D je bio zabranjen. Nakon petnaest sedmica tretmana, srednja vrijednost 25-hidroksivitamina D u serumu je bila značajno viša (26%) u grupi koja je primala lijek (70 mg/2800 i.j.) (56 nmol/l [23 ng/ml]) u poređenju sa grupom koja je primala samo alendronat (46 nmol/l [18,2 ng/ml]). Do petnaeste sedmice postotak bolesnica sa nedostatkom vitamina D (serumski 25-hidroksivitamin D <37,5 nmol/l [<15 ng/ml]) je bio značajno smanjen za 62,5% u grupi koja je primala lijek (70 mg/2800 i.j.), u odnosu na grupu koja je primala samo alendronat (12% vs 32% pojedinačno). Postotak ispitanica sa manjkom vitamina D (serumski 25 hidroksivitamin D <22,5 nmol/l [<9 ng/ml]) je bio značajno smanjen za 92% u grupi koja je primala lijek (70 mg/2800 i.j.) u odnosu na grupu koja je primala samo alendronat (1% vs 13 % pojedinačno). U petnaestoj sedmici ovoga ispitivanja početne srednje vrijednosti 25-hidroksivitamina D kod bolesnica sa nedostatkom vitamina D (25-hidroksivitamin D, 22,5-37,5 nmol/l [9 do <15 ng/ml]) liječenih (70 mg/2800 i.j.) tabletama (n=75) su porasle sa 30 nmol/l (12,1 ng/ml) na 40 nmol/l (15,9 ng/ml), dok su u grupi koja je primala samo alendronat one pale sa početnih 30 nmol/l (12,1 ng/ml) na 26 nmol/l (10,4 ng/ml) (n=70). Nije bilo razlike u srednjim vrijednostima koncentracije kalcija i fosfata u serumu ili kalcija u urinu nakon 24 sata među objema ispitivanim grupama.

Klinička ispitivanja alendronata

U jednogodišnjem multicentričnom ispitivanju provedenom kod žena u postmenopauzi sa osteoporozom je pokazana terapijska ekvivalencija primjene alendronata od 70 mg jedanput sedmično (n=519) i alendronata od 10 mg jedanput na dan (n=370). Prosječni porast gustoće koštane mase (BMD) u lumbalnom dijelu kičme u prvoj godini u grupi koja je primala jednokratnu sedmičnu dozu alendronata od 70 mg je iznosio 5,1% (95% CI: 4,8, 5,4%) odnosno 5,4% (95% CI: 5,0, 5,8%) u grupi koja je primala jednokratnu dnevnu dozu alendronata od 10 mg. Prosječni porast BMD-a u grupi koja je primala 70 mg jedanput sedmično odnosno 10 mg jedanput na dan je iznosio 2,3%, odnosno 2,9% na vratu bedrene kosti te 2,9%, odnosno 3,1% na kuku. Dvije ispitivane grupe su imale sličan rast BMD-a i na drugim dijelovima skeleta.

U dva početna ispitivanja efikasnosti identičnog dizajna (n=994), kao i u ispitivanju pod nazivom Fracture Intervention Trial (FIT: n=6459) je bilo ispitivano djelovanje alendronata na koštanu masu i incidenciju preloma kod žena u postmenopauzi.

U početnim ispitivanjima efikasnosti djelovanja nakon tri godine u grupi koja je primala alendronat u dozi od 10 mg na dan, prosječni porast BMD-a je bio 8,8% za kičmu, 5,9% za vrat bedrene kosti te 7,8% za trohanter u odnosu na placebo grupu. Ukupni BMD svih kostiju također je bio značajno veći. Udio ispitanika sa jednostrukim ili višestrukim prelomom pršljenova je bio manji za 48% u grupi liječenju alendronatom u odnosu na placebo (alendronat 3,2%; placebo 6,2%). U dvogodišnjem nastavku tih ispitivanja BMD kičme i trohantera i dalje je bio u porastu, dok su njegove vrijednosti za vrat bedrene kosti i cijeloga tijela ostale očuvane.

Fracture Intervention Trial (FIT) ispitivanje se sastojalo od dva placebo kontrolisana ispitivanja u kojima je alendronat bio primjenjivan kao dnevna terapija (u dozi od 5 mg na dan u trajanju od dvije godine i u dozi od 10 mg na dan u trajanju od još jedne ili dvije dodatne godine):

- FIT 1: trogodišnje ispitivanje koje je obuhvatilo 2027 bolesnica koje su prilikom uključivanja u ispitivanje imale najmanje jedan prethodni prelom (kompresivni) pršljena. U tom ispitivanju dnevna doza alendronata je smanjila incidenciju 1 novog preloma pršljena za 47% (alendronat 7,9%; placebo 15,0%). Osim toga statistički je značajno bila smanjena incidencija preloma kuka (1,1% vs 2,2%, smanjenje od 51%).
- FIT 2: četverogodišnje ispitivanje koje je obuhvatilo 4432 bolesnica sa smanjenom koštanom masom, ali bez prethodnih preloma pršljenova prilikom uključivanja u ispitivanje. U ovom ispitivanju je zabilježena značajna razlika u podgrupi žena sa osteoporozom (37% globalne populacije prema naprijed navedenoj definiciji osteoporoze) u incidenciji preloma kuka (alendronat 1,0% vs placebo 2,2%, smanjenje od 56%) te u incidenciji 1 preloma pršljena (alendronat 2,9% vs placebo 5,8%, smanjenje od 50%).

Nalazi laboratorijskih testova

U kliničkim ispitivanjima je zabilježeno asimptomatsko, blago i prolazno sniženje serumskog kalcija kod oko 18% bolesnika i fosfata kod oko 10% bolesnika koji su uzimali alendronat u dozi od 10 mg na dan u poređenju sa 12% odnosno 3% bolesnika koji su primali placebo. Učestalost sniženja serumskog kalcija na <8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) i serumskog fosfata na >2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) je bila slična u objema ispitivanim grupama.

Pedijatrijska populacija

Alendronat natrij je ispitan kod manjeg broja bolesnika mlađih od 18 godina sa dijagnozom *osteogenesis imperfecta*. Rezultati nisu dovoljni da opravdaju primjenu alendronat natrija kod pedijatrijskih bolesnika sa dijagnozom *osteogenesis imperfecta*.

5.2. Farmakokinetičke osobine

Alendronat

Apsorpcija

Prosječna peroralna bioraspoloživost, u poređenju sa intravenskom referentnom dozom, kod žena nakon primjene alendronata ujutro natašte i dva sata prije standardnog doručka u dozama od 5 mg do 70 mg je bila 0,64%. Bioraspoloživost se smanjivala za približno 0,46% i 0,39% kada se alendronat primjenjivao jedan sat ili pola sata prije standardnog doručka. U ispitivanjima liječenja osteoporoze alendronat je bio efikasan kada se uzimao najmanje 30 minuta prije uzimanja prvog obroka ili pića. Alendronat sadržan u kombinovanoj tableti BONEZA (70 mg/2800 i.j.) ekvivalentan je alendronatu u tableti od 70 mg.

Bez obzira na činjenicu da li se alendronat uzimao sa standardnim doručkom ili do dva sata nakon njega, bioraspoloživost je bila zanemariva. Istovremena primjena alendronata sa kafom ili sokom od narandže smanjuje njegovu bioraspoloživost za oko 60%.

Kod zdravih osoba peroralni prednizon (20 mg tri puta dnevno tokom pet dana) nije prouzrokovao klinički značajne promjene peroralne bioraspoloživosti alendronata (prosječni rast 20% do 44%).

Distribucija

Ispitivanja na štakorima su pokazala da se alendronat nakon intravenske primjene u dozi od 1 mg/kg privremeno raspodjeljuje u meka tkiva, a onda naglo preraspodjeljuje u kost ili izlučuje putem urina. Srednji volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže, ne uključujući kosti, kod ljudi iznosi najmanje 28 litara. Koncentracija alendronata u plazmi nakon peroralne primjene terapijskih doza (<5 ng/ml) je preniska za analitičko dokazivanje. Približno 78% doze se veže za proteine plazme.

Metabolizam

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

Eliminacija

Nakon primjene jednokratne intravenske doze [¹⁴C] alendronata, približno 50% radioaktivnosti izluči se putem urina unutar 72 sata, a malo ili nimalo radioaktivnosti se izluči u fecesu. Nakon primjene jednokratne intravenske doze od 10 mg, bubrežni klirens alendronata iznosio je 71 ml/min a sistemski klirens nije prelazio 200 ml/min. Koncentracija lijeka u plazmi se snizi za više od 95% unutar 6 sati nakon intravenske primjene lijeka.

Procjenjuje se da je kod čovjeka poluživot eliminacije alendronata iz kostiju duži od 10 godina, što je posljedica njegovog otpuštanja iz skeleta. Alendronat se ne izlučuje acido-baznim transportnim sistemom u bubrezima štakora, pa se zbog toga i ne očekuje da bi alendronat kod čovjeka ometao izlučivanje lijekova koji se izlučuju tim putem.

Holekalciferol

Apsorpcija

Srednja površina ispod krive serum-koncentracija-vrijeme (AUC_{0-120 hrs}) za vitamin D₃ kod zdravih odraslih ispitanika (oba spola) nakon primjene BONEZA tableta natašte i dva sata prije obroka (bez prilagođavanja endogenim vrijednostima vitamina D₃) je iznosila 296,4 ng·hr/ml. Srednja najviša koncentracija (C_{max}) vitamina D₃ u serumu je iznosila 5,9 ng/ml, dok je srednje vrijeme potrebno za

njezino postizanje (T_{max}) bilo 12 sati. Bioraspoloživost 2800 i.j. vitamina D_3 u lijeku BONEZA je slična onoj kod samostalne primjene 2800 i.j. vitamina D_3 .

Distribucija

Vitamin D_3 nakon apsorpcije ulazi u krv u sastavu hilomikrona. Brzo se distribuira, većinom u jetru gdje se metabolizira do 25-hidroksivitamina D_3 , u kojem se obliku najčešće pohranjuje. Manje količine se raspođeljuju u masno i mišićno tkivo i na tim mjestima se pohranjuju kao vitamin D_3 odakle se poslije otpuštaju u krvotok. Vitamin D_3 u cirkulaciji veže se za bjelančevinu koja veže vitamin D.

Metabolizam

Vitamin D_3 u jetri se brzo metabolizira hidroksilacijom u 25-hidroksivitamin D_3 , a nakon toga se u bubrezima metabolizira u 1,25-dihidroksivitamin D_3 , koji je biološki aktivan oblik. Prije eliminacije dolazi do daljnje hidroksilacije. Prije eliminacije vitamin D_3 u manjem postotku podliježe glukuronidaciji.

Eliminacija

Nakon primjene radioaktivnog vitamina D_3 kod zdravih ispitanika prosječno izlučivanje radioaktivnosti putem urina nakon 48 sati je iznosilo 2,4 %, dok je prosječno izlučivanje putem fecesa nakon četiri dana bilo 4,9%. Bez obzira na put izlučivanja, radioaktivni materijal gotovo isključivo je bio izlučivan u obliku metabolita. Srednji poluživot vitamina D_3 u serumu, nakon primjene oralne doze lijeka BONEZA (70 mg/2800 i.j.), je oko 24 sata.

Oštećenje funkcije bubrega

Pretklinička istraživanja su pokazala da se alendronat koji se nije ugradio u kosti brzo izlučuje putem urina. Nije primijećeno da dolazi do zasićenja vezivanja za kost kod životinja nakon dugotrajne primjene kumulativnih intravenskih doza i do 35 mg/kg. Iako ne postoje klinički podaci, moguće je da, kao i kod životinja, izlučivanje alendronata putem bubrega bude smanjeno kod ljudi sa oštećenom funkcijom bubrega. Zbog toga se može očekivati određeno povećano nakupljanje alendronata u kostima kod bolesnika sa oštećenom funkcijom bubrega (vidi dio 4.2).

5.3. Pretkliničke studije o bezbjednosti lijeka

Nisu provedena pretklinička istraživanja kombinacije alendronata i holekalciferola.

Alendronat

Neklinički podaci koji se baziraju na standardnim ispitivanjima farmakologije sigurnosti primjene, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala na životinjama, ne ukazuju na poseban rizik za ljude. Istraživanja na ženama štakora su ukazala na povezanost liječenja alendronatom u trudnoći sa otežanim porodom koji je bio uzrokovan hipokalcemijom. Istraživanja su također ukazala na nepotpunu osifikaciju fetusa ženki štakora koje su primale visoke doze lijeka. Nije poznata relevantnost ovih podataka za ljude.

Holekalciferol

Reproduktivna toksičnost je zabilježena u ispitivanjima na životinjama koje su primale doze daleko više od terapijskoga raspona za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance:

- laktoza monohidrat
- mikrokristalna celuloza
- kopovidon
- kroskarmeloza natrij
- silicij kolidni anhidratni

- magnezij stearat.

6.2. Inkopatibilnosti

Nema poznatih inkopatibilnosti.

6.3. Rok trajanja

Rok upotrebe 3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanja lijeka

BONEZA tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!
Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kartonska kutija lijeka sa 4 tablete, (bijele, izdužene, ujednačene tablete, sa diobenom crtom na jednoj strani) od 70 mg alendronata + 0,07 mg holekalciferola u blister pakovanju.

6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova

Postupak sa neupotrebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

8. Broj i datum rješenja o dozvoli za stavljanje lijeka u promet

04-07.3-2-2814/16 od 21.03.2017.