

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OSTENIL, 10 mg, tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Produkt leczniczy Ostenil zawiera substancję czynną kwas alendronowy (*Acidum alendronicum*), w postaci trójwodorowego alendronianu sodu, w ilości 13,05 mg, co odpowiada 10 mg kwasu alendronowego.

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna 133,95 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

- zmniejszenie ryzyka złamań, kręgow i szyjki kości udowej u kobiet po menopauzie z osteoporozą
- leczenie osteoporozy u mężczyzn w celu zapobiegania złamaniom
- zapobieganie osteoporozie wywołanej stosowaniem glikokortykosteroidów u kobiet w okresie po menopauzie, nieotrzymujących terapii estrogenami.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### **Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie**

Zalecana dawka - 10 mg (1 tabletki) raz na dobę,

#### **Leczenie osteoporozy u mężczyzn**

Zalecana dawka - 10 mg (1 tabletki) raz na dobę,

#### **Profilaktyka osteoporozy wywołanej stosowaniem glikokortykosteroidów u kobiet w okresie pomenopauzalnym, nie otrzymujących terapii estrogenami**

Zalecana dawka - 10 mg (1 tabletki) raz na dobę.

Produkt leczniczy należy stosować doustnie, co najmniej pół godziny przed pierwszym posiłkiem, napojem lub przyjęciem innych leków, popijając pełną szklanką przegotowanej wody. Inne napoje (także woda mineralna), żywność i leki mogą zmniejszać wchłanianie produktu leczniczego (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

Aby ułatwić przemieszczenie tabletki do żołądka i zmniejszyć możliwość wystąpienia podrażnień przełyku oraz innych działań niepożądanych (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) należy:

- nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdego pacjenta indywidualnie w oparciu o korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem Ostenilu, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii

- lek przyjąć rano, po wstaniu z łóżka i popić pełną szklanką przegotowanej wody (nie mniej niż 200 ml)
- należy połykać tabletki w całości. Nie wolno tabletki, rozgryzać, żuć lub dopuścić do jej rozpuszczenia w ustach ze względu na ryzyko wystąpienia owrzodzeń błony śluzowej jamy ustnej i gardła.
- Pacjenci nie powinni się kłaść przez co najmniej 30 minut po zastosowaniu produktu leczniczego Ostenil.
- produktu leczniczego Ostenil nie należy stosować przed położeniem się do snu lub przed rannym wstaniem z łóżka.
- w przypadku nasilenia się trudności lub bólu podczas połykania, bólu w klatce piersiowej, wystąpienia zgagi lub nasilenia się jej objawów należy przerwać stosowanie leku Ostenil i natychmiast skontaktować się z lekarzem.

W przypadku, gdy pacjent zapomni przyjąć leku rano, nie powinien brać leku później w ciągu dnia, w celu uzupełnienia dawki.

Pacjenci powinni otrzymywać uzupełniające preparaty wapnia oraz witaminy D jeśli ich zawartość w diecie jest niewystarczająca (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

#### Stosowanie u osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat):

W badaniach klinicznych nie stwierdzono zależności od wieku różnicy skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania alendronianu. Z tego względu nie jest konieczna zmiana dawkowania u osób w podeszłym wieku.

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate, GFR) większym niż 35 ml/min. Ze względu na brak danych stosowanie alendronianu nie jest zalecane u pacjentów z niewydolnością nerek i GFR mniejszym niż 35 ml/min.

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:

Nie jest konieczna zmiana dawkowania.

#### Stosowanie u dzieci:

Alendronian sodu nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 18 lat ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w leczeniu osteoporozy u dzieci (patrz także punkt 5.1).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- nadwrażliwość na alendronian lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład produktu leczniczego
- zmiany w obrębie przełyku powodujące opóźnienie jego opróżniania takie jak: zwężenia, owrzodzenia, skurcz wpustu żołądka
- niemożność utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej, przez co najmniej 30 minut
- hipokalcemia
- (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania)

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Alendronian może powodować miejscowe podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego. Ze względu na ryzyko zaostrzenia choroby podstawowej, należy zachować ostrożność podając alendronian pacjentom z czynnymi chorobami górnego odcinka przewodu pokarmowego, takimi jak trudności w połykaniu, choroba przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka i (lub)

dwunastnicy lub choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy a także pacjentom, którzy niedawno (w ciągu ostatniego roku) przebyli ciężkie choroby przewodu pokarmowego takie jak choroba wrzodowa żołądka, czynne krwawienie z przewodu pokarmowego lub przeszli zabieg chirurgiczny w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego, z wyjątkiem plastyki odźwiernika (patrz punkt 4.3. Przeciwwskazania).

U pacjentów, u których stwierdzono przełyk Barretta lekarz powinien rozważyć korzyści i możliwe ryzyko z zastosowania alendronianu na podstawie indywidualnej oceny pacjenta.

U osób przyjmujących alendronian opisywano objawy niepożądane w obrębie przełyku, takie jak: zapalenie, owrzodzenia i nadżerki, rzadko prowadzące do zwężenia przełyku. Niektóre z działań niepożądanych miały ciężki przebieg i powodowały konieczność hospitalizacji pacjentów. Lekarz powinien zwracać szczególną uwagę na jakiegokolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe możliwych zmian w przełyku. Pacjentów należy poinformować o konieczności przerywania leczenia alendronianem i zgłoszenia się do lekarza, w przypadku wystąpienia objawów podrażnienia przełyku takich jak dysfagia, ból podczas polykania lub ból zamostkowy, wystąpienie lub nasilenie się zgagi.

Ryzyko ciężkich działań niepożądanych w obrębie przełyku wydaje się większe u pacjentów, którzy nie stosują alendronianu zgodnie z zaleceniami i (lub) przyjmują go nadal mimo występowania objawów wskazujących na podrażnienie przełyku. Pacjent powinien otrzymać wszystkie zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego, tak by je rozumiał (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podania). Należy poinformować pacjenta, że nieprzestrzeganie zaleceń może zwiększać ryzyko występowania zaburzeń w obrębie przełyku.

Podczas przeprowadzonych badań klinicznych nie stwierdzono zwiększonego ryzyka występowania choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, jednakże po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano rzadkie przypadki choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, niektóre o ciężkim przebiegu z powikłaniami. Nie można wykluczyć związku przyczynowego ze stosowaniem produktu.

U pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $< 35$  ml/min) nie zaleca się podawania produktu leczniczego (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podania).

Należy uwzględnić także inne, poza niedoborem estrogenów i procesem starzenia się, przyczyny osteoporozy (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podania).

Przed rozpoczęciem leczenia alendronianem należy wyrównać hipokalcemię (patrz punkt 4.3). Należy również skutecznie leczyć inne zaburzenia gospodarki mineralnej (takie jak niedobór witaminy D i niedoczynność przytarczyc) przed rozpoczęciem stosowania alendronianu. U pacjentów z tymi zaburzeniami podczas leczenia alendronianem, należy monitorować stężenie wapnia w surowicy oraz objawy hipokalcemii.

Ze względu na pozytywny wpływ alendronianu na zwiększenie mineralizacji kości, może wystąpić zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy, szczególnie u pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy, u których wchłanianie wapnia może być zmniejszona. Zmiany te są zazwyczaj niewielkie i bezobjawowe. Jednakże rzadko opisywano objawową hipokalcemię, niekiedy o ciężkim przebiegu, występującą często u pacjentów z czynnikami predysponującymi (np. z niedoczynnością przytarczyc, niedoborem witaminy D oraz zaburzeniami wchłaniania wapnia).

Dlatego szczególnie ważne jest zapewnienie odpowiedniej podaży wapnia i witaminy D pacjentom stosującym glikokortykosteroidy.

Donoszono o przypadkach martwicy kości żuchwy, związanych zazwyczaj z ekstrakcją zęba i (lub) miejscowym zakażeniem (w tym zapaleniem kości i szpiku) u pacjentów z rozpoznaniem raka, którzy poddawani byli intensywnemu leczeniu, w tym dożylnie podawanymi bisfosfonianami. Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię i kortykosteroidy. O przypadkach martwicy kości

żuchwy donoszono również w przypadku pacjentów z osteoporozą leczonych doustnymi bisfosfonianami.

Oceniając ryzyko rozwoju martwicy kości szczęki u poszczególnych pacjentów, należy wziąć pod uwagę następujące czynniki ryzyka:

- siłę działania leku z grupy bisfosfonianów (największa w przypadku kwasu zoledronowego), drogę podania (patrz wyżej) oraz dawkę skumulowaną
- chorobę nowotworową, chemioterapię, radioterapię, przyjmowanie kortykosteroidów, palenie tytoniu
- choroby jamy ustnej i zębów w wywiadzie, niski poziom higieny jamy ustnej, choroby przyzębia, inwazyjne zabiegi stomatologiczne oraz źle dopasowane protezy dentystyczne

Przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami należy rozważyć przeprowadzenie badania stomatologicznego z zastosowaniem odpowiedniego leczenia zapobiegawczego u pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka (np. rak, chemioterapia, radioterapia, terapia kortykosteroidami, nieodpowiednia higiena jamy ustnej, palenie tytoniu).

Tacy pacjenci powinni w trakcie leczenia produktem leczniczym Ostenil unikać, o ile to możliwe, inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. U pacjentów, u których rozwinęła się martwica kości żuchwy podczas leczenia bisfosfonianami, zabieg stomatologiczny może pogorszyć objawy. Pacjenci wymagający leczenia stomatologicznego – nie są dostępne dane wskazujące na to, aby przerwanie leczenia bisfosfonianami zmniejszyło ryzyko martwicy kości żuchwy.

Kliniczna ocena lekarza prowadzącego powinna stanowić podstawę ustalenia sposobu leczenia konkretnego pacjenta w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

W trakcie leczenia bisfosfonianami wszystkich pacjentów należy zachęcać do utrzymywania właściwej higieny jamy ustnej, zgłaszania się na rutynowe przeglądy do dentysty oraz informowania o wszelkich objawach dotyczących jamy ustnej, takich jak ruchomy ząb, ból czy obrzęk.

Obserwowano bóle kości, stawów i (lub) mięśni u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu objawy te rzadko były ciężkie i (lub) powodujące niesprawność pacjenta (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane). Pierwsze objawy mogą wystąpić w pierwszym dniu leczenia i (lub) po wielu miesiącach od rozpoczęcia leczenia. U większości pacjentów objawy przemijały po przerwaniu leczenia. Nawrót objawów wystąpił po ponownym przyjęciu tego samego produktu leczniczego lub po zastosowaniu innego bisfosfonianu.

Produktu leczniczego nie należy podawać dzieciom ze względu na brak danych dotyczących stosowania alendronianu sodu u dzieci.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości

udowej.

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna martwica naskórka.

Pacjenci powinni być poinstruowani, że jeżeli zapomną zażyć dawki Ostenil, powinni zażyć jedną tabletkę rano, po przypomnieniu sobie tego faktu.

Nie powinni stosować dwóch tabletek tego samego dnia, ale powrócić do stosowania jednej tabletki jeden raz w tygodniu, jak ustalono wcześniej.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Prawdopodobne jest, że jednocześnie z alendronianem przyjmowane pokarmy i napoje (zwłaszcza zawierające kofeinę i woda mineralna) i leki zobojętniające sok żołądkowy oraz suplementy wapnia zmniejszają wchłanianie i skuteczność alendronianu. Z tego względu, po zażyciu alendronianu pacjent powinien dopiero po co najmniej 30 minutach przyjąć inny lek podawany doustnie (patrz punkty 4.2 Dawkowanie i sposób podawania i 5.2 Właściwości farmakokinetyczne).

Alendronian wykazuje duże powinowactwo do wapnia i innych dwu- i trójwartościowych kationów – wiązanie z nimi powoduje zmniejszenie wchłaniania i skuteczności leku.

Jednoczesne zastosowanie alendronianu z kwasem acetylosalicylowym i innymi salicylanami (w tym również mesalazyną i benorylatem) zwiększa prawdopodobieństwo uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego, zwłaszcza wystąpienia owrzodzenia żołądka.

Równoczesne stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (leki zawierające estrogen lub będące połączeniem estrogenu z pochodnymi progesteronu) i alendronianu zostało ocenione w dwóch badaniach klinicznych, trwających 1 rok oraz 2 lata, przeprowadzonych w grupie kobiet z osteoporozą, po okresie menopauzy. Zaobserwowano znaczne zwiększenie masy kostnej i jednocześnie zmniejszenie obrotu metabolicznego w kościach w porównaniu z monoterapią obu sposobów leczenia. Stwierdzono także, że bezpieczeństwo i tolerancja jednoczesnego stosowania tych terapii są porównywalne z monoterapią (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane i 5.1 Właściwości farmakodynamiczne).

Na podstawie oceny wpływu alendronianu sodu na wiązanie z białkami, wydzielanie nerkowe i metabolizm innych leków (patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne) nie są spodziewane inne interakcje o znaczeniu klinicznym.

Nie należy spodziewać się klinicznie znaczących interakcji z innymi lekami. Podczas badań klinicznych kilka pacjentek otrzymywało estrogen jednocześnie z alendronianem. Nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych związanych z leczeniem skojarzonym.

Ponieważ stosowanie NLPZ związane jest z podrażnieniem błony śluzowej przewodu pokarmowego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z alendronianem.

Nie przeprowadzono swoistych badań dotyczących interakcji, ale w badaniach klinicznych w których podawano alendronian jednocześnie z wieloma często przepisywanymi lekami, nie obserwowano niekorzystnych klinicznie interakcji.

#### **4.6 Wpływ na ciążę i laktację**

##### *Ciąża*

Alendronianu nie należy stosować w ciąży. Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania alendronianu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie działanie szkodliwe na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu lub rozwój po urodzeniu. Alendronian

podawany ciężarnym samicom szczura spowodował utrudnienia podczas porodu związane z hipokalcemią (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie).

#### *Karmienie piersią*

Nie wiadomo, czy alendronian jest wydzielany z mlekiem kobiet karmiących. Alendronianu nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność, prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługę urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednakże niektóre działania niepożądane wywołane przez Ostenil mogą wpływać na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Indywidualna reakcja pacjenta na Ostenil może być różna (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane).

### **4.8 Działania niepożądane**

W badaniu trwającym jeden rok, z udziałem kobiet w okresie pomenopauzalnym, z osteoporozą stwierdzono podobny całkowity profil bezpieczeństwa dla tabletek alendronianu stosowanych raz w tygodniu (n=519) i alendronianu stosowanego w dawce 10 mg raz na dobę (n=370).

W dwóch, trwających 3 lata, identycznie zaplanowanych badaniach prowadzonych z udziałem kobiet po menopauzie (alendronian 10 mg: n=196; placebo: n=397), ogólny profil bezpieczeństwa stosowania alendronianu w dawce 10 mg na dobę i placebo był podobny.

Poniżej wymienione działania niepożądane zostały zgłoszone przez badaczy jako możliwe, prawdopodobne lub na pewno związane z przyjmowaniem produktu leczniczego i wystąpiły u  $\geq 1\%$  pacjentów którejkolwiek grupy badanej w badaniu trwającym 1 rok lub u  $\geq 1\%$  pacjentów leczonych alendronianem w dawce 10 mg/dobę oraz z częstością występowania większą niż u pacjentów otrzymujących placebo w trzyletnich badaniach.

	Badania trwające 1 rok		Badania trwające trzy lata	
	<i>Alendronian raz na tydzień (n=519)</i>	<i>Alendronian na 10 mg/dobę (n=370)</i>	<i>Alendronian 10 mg/dobę (n=196)</i>	<i>Placebo (n=397)</i>
	%	%	%	%
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>				
Bóle brzucha	3,7	3,0	6,6	4,8
Dyspepsja (niestrawność)	2,7	2,2	3,6	3,5
Zarzucanie kwaśnej treści do przełyku	1,9	2,4	2,0	4,3
Nudności	1,9	2,4	3,6	4,0
Wzdęcia brzucha	1,0	1,4	1,0	0,8
Zaparcia	0,8	1,6	3,1	1,8
Biegunki	0,6	0,5	3,1	1,8
Dysfagia	0,4	0,5	1,0	0,0
Oddawanie gazów	0,4	1,6	2,6	0,5
Zapalenie błony śluzowej żołądka	0,2	1,1	0,5	1,3
Choroba wrzodowa żołądka	0,0	1,1	0,0	0,0
Owrzodzenie przełyku	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe</i>				
Bóle mięśniowo-szkieletowe (Kości, mięśni lub stawów)	2,9	3,2	4,1	2,5

Kurcze mięśni	0,2	1,1	0,0	1,0
Zaburzenia układu nerwowego	0,4	0,3	2,6	1,5
Ból głowy				

Następujące działania niepożądane odnotowano w badaniach klinicznych i (lub) w badaniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstości występowania określono jako występujące: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

<b>Zaburzenia układu immunologicznego:</b>	
Rzadko:	reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy
<b>Zaburzenia układu nerwowego:</b>	
Często:	ból głowy, zawroty głowy†
Niezbyt często	zaburzenia smaku†
<b>Zaburzenia oka:</b>	
Niezbyt często	zapalenie struktur oka (zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki lub zapalenie nadtwardówki)
<b>Zaburzenia ucha i błędnika:</b>	
Często	zawroty głowy†
<b>Zaburzenia żołądka i jelit:</b>	
Często	ból brzucha, niestrawność, zaparcia, biegunka, wzdęcia z oddawaniem gazów, owrzodzenie przełyku*, zaburzenia połykania*, wzdęcia, zarzucanie treści żołądkowej do przełyku
Niezbyt często	nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie przełyku*, nadżerki przełyku*, smoliste stolce†
Rzadko	zwężenie przełyku*, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła*, perforacje, wrzody i krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego§
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</b>	
Często	łysienie†, świąd†
Niezbyt często	wysypka, rumień
Rzadko	wysypka z nadwrażliwością na światło, ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczno-rozplywna martwica naskórka‡
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</b>	
Bardzo często:	bóle mięśniowo-szkieletowe (kości, mięśni lub stawów), czasami o ciężkim nasileniu†§
Często	obrzęk stawów†
Rare	martwica kości szczęki†§; złamania przeciążeniowe bliższego odcinka trzonu kości udowej⊥
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</b>	
Rzadko	objawowa hipokalcemia, często związana z czynnikami predysponującymi.§

<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</b>	
Często	osłabienie <sup>‡</sup> , obrzęki obwodowe <sup>‡</sup>
Niezbyt często	przemijające objawy jak w reakcji ostrej fazy (ból mięśniowy, złe samopoczucie i rzadko gorączka) są zazwyczaj związane z początkiem leczenia <sup>‡</sup>
<p>§ Patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p> <p>‡ Częstość obserwowana w badaniach klinicznych była zbliżona w grupie placebo i w grupie przyjmującej lek.</p> <p>* Patrz punkty 4.2 i 4.4</p> <p>‡ To działanie niepożądane stwierdzono na podstawie obserwacji w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. Rzadkie występowanie działania oszacowano w oparciu o wyniki stosownych badań klinicznych.</p> <p>⊥ zidentyfikowane wprowadzeniu leku do obrotu.</p>	

## 4.9 Przedawkowanie

Po doustnym zażyciu zbyt dużej dawki alendronianu może wystąpić hipokalcemia, hipofosfatemia i objawy niepożądane dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego, takie jak niestrawność, zgaga, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka lub choroba wrzodowa żołądka. Brak szczegółowych danych dotyczących przypadków przedawkowania alendronianu. W celu związania wolnego alendronianu należy podać mleko lub leki zobojętniające. Ze względu na ryzyko podrażnienia przełyku nie należy wywoływać wymiotów, a pacjent powinien pozostawać w pozycji pionowej.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki, mające wpływ na strukturę i mineralizację kości, bisfosfoniany  
Kod ATC: M 05 BA 04.

Bisfosfoniany są syntetycznymi analogami pirofosforanów wiążącymi się ze znajdującym się w kościach hydroksyapatytem. Alendronian jest aminobisfosfonianem działającym jako silny, swoisty inhibitor resorpcji tkanki kostnej powodowanej przez osteoklasty. Alendronian, jak wykazały badania na zwierzętach, preferencyjnie umiejscawia się w ogniskach resorpcji tkanki kostnej, zwłaszcza pod osteoklastami i hamuje osteoklastyczną resorpcję kości z jednoczesnym brakiem bezpośredniego wpływu na proces ich tworzenia. Prowadzi to do stopniowego przyrostu masy kostnej. Podczas kontaktu z alendronianem następuje tworzenie normalnej tkanki kostnej z wbudowaniem leku w macierz kości, w której jest on farmakologicznie nieaktywny.

Szczurom w okresie wzrastania podawano alendronian i etidronian sodu. Porównano ich względną aktywność hamowania resorpcji i mineralizacji kości. Najmniejsza dawka alendronianu sodu, która zaburzała mineralizację kości (prowadząc do osteomalacji) była 6000 razy większa od dawki hamującej resorpcję. W przypadku etidronianu sodu stosunek ten wynosił jeden do jednego. Z danych tych wynika, że w przeciwieństwie do etidronianu prawdopodobieństwo wywołania osteomalacji przez alendronian sodu, podawany w dawkach leczniczych, jest bardzo małe.

### Osteoporoza u kobiet po menopauzie

Osteoporoza jest definiowana jako choroba, w której gęstość mineralna kości (BMD) mierzona w kręgach lub w szyjce kości udowej zmniejsza się o 2,5 SD w odniesieniu do wartości średniej przyjętej dla populacji osób młodych lub, gdy wystąpiły uprzednio złamania z powodu łamliwości kości, niezależnej od BMD.

Osteoporoza przebiega z występowaniem małej masy kostnej i w następstwie tego zwiększeniem zagrożenia złamaniami, szczególnie kręgosłupa, kości udowej i nadgarstka. Występuje zarówno



u mężczyzn, jak i u kobiet, ale najczęściej jest stwierdzana wśród kobiet po menopauzie, kiedy to dochodzi do zwiększenia szybkości metabolizmu w kościach. Szybkość resorpcji kości przewyższa ich tworzenie, co prowadzi do zmniejszenia masy kostnej.

U kobiet po menopauzie zażywających codziennie alendronian sodu zachodzą zmiany biochemiczne, dowodzące hamowania resorpcji kości w stopniu zależnym od dawki leku. Stwierdza się zmniejszenie stężenia wapnia oraz substancji wskaźnikowych degradacji kolagenu kostnego w moczu (takich jak: hydroksyprolina, deoksyperydynolina i sprzężone krzyżowo N-telopeptydy kolagenu typu I).

Parametry biochemiczne powracają do wartości początkowych po trzech tygodniach od zakończenia przyjmowania alendronianu sodu, pomimo że jest on długo zatrzymywany w strukturach kośćca.

W wyniku długotrwałego leczenia osteoporozy alendronianem w dawce 10 mg na dobę następuje zmniejszenie wydalania z moczem substancji wskaźnikowych resorpcji kości, takich jak: deoksyperydynolina oraz sprzężone krzyżowo N-telopeptydy kolagenu typu I, odpowiednio o około 50% i 70%. Substancje te osiągają stężenia podobne do stwierdzanych u zdrowych kobiet przed menopauzą. Zmniejszenie szybkości resorpcji kości, wykazane na podstawie powyższych parametrów, było wyraźne już po jednym miesiącu, a po 3 do 6 miesięcy osiągało plateau, które utrzymywało się przez cały okres stosowania produktu leczniczego. W badaniach dotyczących leczenia osteoporozy, w których podawano alendronian w dawce 10 mg na dobę następowało zmniejszenie wartości wskaźników tworzenia kości - stężenia osteokalcyny i aktywności fosfatazy zasadowej swoistej dla tkanki kostnej - o około 50%, a całkowitej aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy o 25-30%, z osiągnięciem plateau po około 12 miesiącach.

## **Leczenie**

### Wpływ na gęstość mineralną kości

Skuteczność alendronianu w dawce 10 mg na dobę w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie wykazano w 4 badaniach klinicznych trwających od 2 do 3 lat. Z danych zebranych z dwóch badań o największej liczbie uczestników i niemal identycznym przebiegu wynika, że u pacjentek przyjmujących alendronian w dawce 10 mg na dobę średnie zwiększenie gęstości mineralnej kości w kręgosłupie lędźwiowym, szyjce kości udowej i krętarzu po trzech latach, w porównaniu z placebo, wynosiło odpowiednio 8,82%, 5,90% oraz 7,81 %.

Zwiększenie gęstości mineralnej kości było wysoce znamienne zarówno w stosunku do wartości początkowych, jak i względem placebo, w każdym z badanych miejsc i w każdym badaniu.

Stwierdzono ponadto w obu badaniach zwiększenie gęstości mineralnej kości całego organizmu, co wskazuje na to, że zwiększenie gęstości kości w kręgosłupie lędźwiowym i okolicy biodrowej nie zachodziło kosztem innych kości. Zwiększenie gęstości mineralnej kości można było stwierdzić już po trzech miesiącach i utrzymywało się ono przez całe trzy lata stosowania leku. W czasie dwóch lat dalszej obserwacji alendronian stosowany w dawce 10 mg na dobę powodował dalsze zwiększenie gęstości mineralnej kości w kręgosłupie lędźwiowym i krętarzu (bezwzględne dodatkowe zwiększenie gęstości mineralnej kości w okresie od 3 do 5 roku badania wyniosło w kręgosłupie lędźwiowym 0,94%, a w krętarzu 0,88%). Gęstość mineralna kości w szyjce kości udowej, przedramieniu i ogólna gęstość mineralna kości całego organizmu utrzymywała się. Oznacza to, że alendronian hamuje progresję osteoporozy. Jest on skuteczny w podobnym stopniu u osób w różnym wieku, różnych ras, niezależnie od wartości początkowych parametrów szybkości przemiany materii tkanki kostnej, czynności nerek i jednoczesnego stosowania różnych leków.

Zbadano wpływ odstawienia alendronianu sodu u pacjentów z osteoporozą po menopauzie leczonych produktem leczniczym przez rok lub dwa lata. Po odstawieniu leku parametry stopniowo wracają do wartości sprzed rozpoczęcia terapii i BMD nie zwiększa się, chociaż nie stwierdzono nasilonej utraty masy kostnej. Dane te wskazują na to, że w celu spowodowania postępującego zwiększania masy kostnej alendronian należy stosować bez przerwy.

### Wpływ na częstość występowania złamań

Przeanalizowano dane zebrane w dwóch badaniach z udziałem dużej liczby kobiet w okresie pomenopauzalnym z osteoporozą, którym podawano alendronian w różnych dawkach (dane zbiorcze) w ciągu trzech lat. Wykazano statystycznie i klinicznie znaczące zmniejszenie odsetka osób, u których występowało, co najmniej jedno złamanie trzonu kręgów. Złamania takie wystąpiły u 3,2% pacjentów leczonych alendronianem i u 6,2% pacjentów z grupy otrzymującej placebo, czyli w wyniku stosowania leku nastąpiło zmniejszenie o 48% odsetka osób z opisanymi wyżej złamaniami. Ponadto wśród leczonych alendronianem pacjentów, u których występowały złamania trzonów kręgów, stwierdzono mniejszy ubytek wysokości ciała (5,9 mm w porównaniu z 23,3 mm) z powodu zmniejszenia zarówno

liczby, jak i nasilenia złamań.

Przeanalizowano również dane zebrane w pięciu badaniach, trwających od dwóch do trzech lat, w tym dane z dwóch badań z udziałem największej liczby osób, którym podawano alendronian sodu w różnych dawkach  $\geq 2,5$  mg. Wykazano istotne zmniejszenie (o 29%) częstości występowania złamań innych kości (poza kręgosłupem) - w grupie pacjentów przyjmujących alendronian 9,0%, a w grupie placebo 12,6%. Przeprowadzono badanie Fracture Intervention Trial (FIT), które składało się z dwóch prób z grupą kontrolną placebo z udziałem kobiet w wieku pomenopauzalnym: próby klinicznej trwającej trzy lata z udziałem 2027 pacjentek, u których w badaniu wstępnym stwierdzono, co najmniej jedno kompresyjne złamanie kręgu oraz próby klinicznej trwającej cztery lata z udziałem 4432 pacjentek z małą masą kostną, ale bez złamań kręgów w badaniu wstępnym, spośród których u 69% stwierdzono osteoporozę określoną jako początkową gęstość mineralną kości w szyjce kości udowej mniejszą, o co najmniej 2 odchylenia standardowe od średniej wartości tego parametru u młodych zdrowych kobiet.

Połączone wyniki dotyczące pacjentek z osteoporozą z obu prób klinicznych wykazały statystycznie i klinicznie znamienne zmniejszenie częstości występowania:

- jednego złamania kręgu i powyżej (w grupie przyjmujących alendronian 4,7% w porównaniu z 8,9% w grupie placebo - zmniejszenie o 48%)
- dwóch złamań kręgów i powyżej (odpowiednio 0,3% w porównaniu z 2,3% - zmniejszenie o 88%)
- jednego złamania kręgu z bólem i powyżej (1,5% w porównaniu z 3,0% - zmniejszenie o 50%)
- wszelkich złamań przebiegających z bólem (13,2% w porównaniu z 16,9% - zmniejszenie o 24%)
- oraz złamania szyjki kości udowej (1,1% w porównaniu z 1,7% - zmniejszenie o 40%).

Stwierdzono nieznamienne zmniejszenie o 18% częstości złamań nadgarstka (przedramienia).

W grupie wszystkich pacjentek badania FIT, w tym bez osteoporozy, stwierdzono zmniejszenie częstości występowania następujących złamań:

- jednego kręgu i powyżej - o 46%
- dwóch kręgów i powyżej - o 84%
- złamań kręgów z bólem - o 47%
- wszelkich złamań z bólem - o 18%
- złamań szyjki kości udowej - o 36%
- złamań nadgarstka (przedramienia) - o 6%.

W próbie klinicznej trwającej trzy lata stwierdzono statystycznie znamienne zmniejszenie częstości występowania:

- jednego nowego złamania kręgu i powyżej (w grupie przyjmujących alendronian: 7,9% w porównaniu z 15,0% w grupie placebo - zmniejszenie o 47%)
- dwóch nowych złamań kręgów i powyżej (0,5% w porównaniu z 4,9% - zmniejszenie o 90%)
- jednego złamania kręgu z bólem i powyżej (2,3% w porównaniu z 5,0% - zmniejszenie o 54%)
- złamania szyjki kości udowej (1,1% w porównaniu z 2,2% - zmniejszenie o 51%)
- oraz złamania kości nadgarstka (przedramienia) (2,2% w porównaniu z 4,1% - zmniejszenie o 48%).

Ponadto, w tej populacji pacjentek, u których przed leczeniem stwierdzono złamanie kręgu, leczenie alendronianem powodowało znamienne zmniejszenie częstości przyjęć do szpitala (25,0% w porównaniu z 30,7%).

W próbie klinicznej trwającej cztery lata analiza populacji kobiet z osteoporozą wykazała statystycznie znamienne zmniejszenie częstości występowania:

- jednego złamania z bólem i powyżej (w grupie przyjmujących alendronian 12,9% w porównaniu z grupą placebo 16,2% - zmniejszenie o 22%)
- jednego złamania kręgu i powyżej (2,5% w porównaniu z 4,8% - zmniejszenie o 48%).

Zmniejszenie częstości występowania złamania szyjki kości udowej o 29% (w grupie przyjmujących

alendronian 1,0% w porównaniu z 1,4% w grupie placebo) nie było statystycznie istotne w tym badaniu. Wśród wszystkich pacjentek (w tym bez osteoporozy) częstość występowania

- jednego złamania z bólem i powyżej była zmniejszona o 14%
- jednego złamania kręgu i powyżej była zmniejszona o 44%.

Częstość występowania złamania kości nadgarstka była podobna w grupie kobiet z osteoporozą przyjmujących alendronian (3,9%) oraz placebo (3,8%). Również częstość występowania złamania kości nadgarstka w grupie wszystkich kobiet była podobna w przypadku stosowania alendronianu (3,7%) oraz placebo (3,2%).

Tak więc ogólnie opisane wyżej wyniki badań wskazują na skuteczność alendronianu w zmniejszaniu częstości występowania złamań kręgow i kości udowej, będących najczęstszymi miejscami występowania złamań w przebiegu osteoporozy.

#### Badania histologiczne kości

Badania histologiczne kości u 270 kobiet po menopauzie z osteoporozą, leczonych alendronianem w dawkach od 1 mg do 20 mg na dobę przez rok, 2 lub 3 lata, wykazały w porównaniu z placebo, prawidłową mineralizację i strukturę kości oraz spodziewane zmniejszenie aktywności procesów metabolicznych w kości. Dane te, razem z prawidłowym obrazem histologicznym kości i zwiększeniem wytrzymałości kości u szczurów i pawianów po usunięciu jajników, którym długotrwale podawano alendronian sodu, wskazują na prawidłową jakość kości powstającej podczas stosowania produktu leczniczego.

#### Stosowanie z hormonalną terapią zastępczą (HTZ)

Wpływ na gęstość mineralną kości (ang. Bone Mineral Density, BMD) alendronianu w dawce 10 mg na dobę oraz sprzężonego estrogenu (0,625 mg na dobę), stosowanych w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, został oceniony w trwającym 2 lata badaniu, w którym uczestniczyły kobiety po histerektomii, po okresie menopauzy, cierpiące na osteoporozę. Po dwóch latach zwiększenie BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa było znacznie większe podczas stosowania leczenia skojarzonego (8,3%) w porównaniu z wartością początkową, niż w przypadku monoterapii estrogenowej lub alendronianem (w obu przypadkach 6,0%).

Wpływ na BMD alendronianu dodanego do leczenia HTZ (stałe dawki estrogenu lub estrogenu i pochodnych progesteronu), trwającego co najmniej rok oceniono w rocznym badaniu, w którym uczestniczyły kobiety po okresie menopauzy, z osteoporozą. Dołączenie do stosowanej hormonalnej terapii zastępczej produktu leczniczego w dawce 10 mg na dobę spowodowało w ciągu roku zwiększenie BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa znacznie wyższe (3,7%) niż w przypadku monoterapii hormonalnej (1,1%).

W badaniach tych znaczące zwiększenie lub pozytywne zmiany w wartości BMD były zauważalne w przypadku terapii skojarzonej także w obrębie kości udowej, szyjki kości udowej oraz krętarza w porównaniu z monoterapią hormonalną. Nie odnotowano znaczącego wpływu na wartości BMD całego ciała.

#### **Leczenie osteoporozy u mężczyzn**

Wprawdzie osteoporoza występuje u mężczyzn rzadziej niż u kobiet w okresie pomenopauzalnym, jednak również u mężczyzn stwierdza się poważny odsetek złamań związanych z osteoporozą. Wydaje się, że częstość występowania zniekształceń kręgow jest podobna u mężczyzn i u kobiet. Leczenie mężczyzn z osteoporozą alendronianem w dawce 10 mg na dobę przez okres dwóch lat, spowodowało zmniejszenie wydalania sprzężonych krzyżowo N-telopeptydów kolagenu typu I z moczem o około 60% oraz zmniejszenie aktywności swoistej dla kości fosfatazy zasadowej o około 40%.

Skuteczność alendronianu w dawce 10 mg raz na dobę u mężczyzn z osteoporozą (wiek od 31 do 87 lat, średnio 63 lata) potwierdzono w badaniu kontrolowanym placebo, trwającym dwa lata. Po tym czasie, średnie zwiększenie BMD wynosiło: w kręgosłupie lędźwiowym 5,3%, w szyjce kości udowej 2,6%, w krętarzu 3,1% oraz w całym organizmie 1,6% (we wszystkich przypadkach  $p \leq 0,001$ ). Alendronian był skuteczny niezależnie od wieku, rasy, czynności gonad, początkowej szybkości przemiany metabolicznej kości lub początkowej wartości BMD. Podobnie jak w badaniach z udziałem znacznie większej liczby kobiet w okresie pomenopauzalnym, u mężczyzn alendronian w dawce 10 mg na dobę zmniejszał częstość występowania nowych złamań kręgow, określoną metodą ilościowej radiografii (0,8% alendronian; 7,1 % placebo) oraz odpowiednio zmniejszał utratę wzrostu

(-0,6 w porównaniu do -2,4 mm; p = 0,022).

### **Osteoporoza wywołana przez stosowanie glikokortykosteroidów**

Długotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów jest zwykle związane z występowaniem osteoporozy i wynikających z niej złamań (szczególnie kręgow, kości udowej i żeber). Ma to miejsce zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet niezależnie od wieku. Do osteoporozy dochodzi w wyniku zahamowania tworzenia kości i zwiększenia resorpcji kości, czego następstwem jest zmniejszenie masy kostnej. Alendronian sodu zmniejsza nasilenie resorpcji kości, nie hamując bezpośrednio tworzenia kości. W trwających 2 lata badaniach klinicznych alendronian w dawce 5 mg i 10 mg na dobę powodował zmniejszenie stężenia sprzężonych krzyżowo N-telopeptydów kolagenu typu I (wskaźnik resorpcji kości) o około 60%, zmniejszenie aktywności fosfatazy zasadowej swoistej dla kośćca oraz całkowitej aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy (wskaźniki tworzenia kości) o odpowiednio 15-30% i 8-18%. W wyniku hamowania resorpcji kości alendronian powodował bezobjawowe zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy (około 1-2%) oraz fosforanów w surowicy (1-8%).

Skuteczność alendronianu w dawce 5 mg i 10 mg raz na dobę w leczeniu mężczyzn i kobiet przyjmujących glikokortykosteroidy (co najmniej 7,5 mg prednizonu na dobę lub inny lek w równoważnej dawce) stwierdzono w dwóch, trwających rok badaniach o niemal identycznym przebiegu. Pacjenci przyjmowali uzupełniające dawki wapnia i witaminy D. Uwzględniając wyniki obu badań stwierdzono, że po roku średnie zwiększenie gęstości mineralnej kości w grupie pacjentów przyjmujących alendronian w dawce 5 mg na dobę, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, wynosiło: w kręgosłupie lędźwiowym 2,4%, w szyjce kości udowej 2,2%, w krętarzu 1,6%. Zwiększenie to było znamienne statystycznie w każdym z tych miejsc. Całkowita gęstość mineralna kości organizmu w grupie przyjmującej alendronian w dawce 5 mg na dobę była zachowana. Zwiększenie gęstości mineralnej kości w grupie pacjentów przyjmujących alendronian w dawce 10 mg na dobę było podobne jak w grupie przyjmującej alendronian w dawce 5 mg na dobę u wszystkich osób, z wyjątkiem kobiet po menopauzie nieprzyjmujących estrogenów. U tych kobiet zwiększenie masy kostnej (w porównaniu z placebo) w grupie przyjmującej alendronian w dawce 10 mg na dobę było większe niż w grupie przyjmującej alendronian w dawce 5 mg na dobę w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (4,1 % w porównaniu z 1,6%) oraz w obrębie krętarza (2,8% w porównaniu z 1,7%), lecz nie różniło się w przypadku innych miejsc. Alendronian był skuteczny niezależnie od dawki lub okresu leczenia glikokortykosteroidami. Ponadto wykazywał podobną skuteczność niezależnie od wieku (< 65 lat, lub > 65 lat), rasy (rasa biała czy inne rasy), płci, stwierdzonych chorób, początkowej gęstości mineralnej kości, początkowej szybkości metabolizmu kości oraz jednoczesnego stosowania innych leków.

Większość pacjentów z wymienionych wyżej badań, którzy przyjmowali co najmniej 7,5 mg prednizonu na dobę lub równoważną dawkę innego leku, uczestniczyła w badaniach dłużej niż jeden rok. Po dwóch latach leczenia alendronianem w dawce 5 mg na dobę lub 10 mg na dobę, BMD kręgosłupa zwiększyła się o odpowiednio 3,7% oraz 5,0%. Stwierdzono także znamienne zwiększenie BMD (w porównaniu z grupą placebo) w szyjce kości udowej, krętarzu większym kości udowej oraz w całym organizmie.

Po roku trwania badania nowe złamania trzonów kręgow stwierdzono u 2,3% pacjentów leczonych alendronianem w dawce 5 mg lub 10 mg na dobę (analiza zbiorcza) w porównaniu z 3,7% pacjentów w grupie placebo (różnica nieznamienna statystycznie). Niemniej jednak, w populacji badanej przez dwa lata, leczenie alendronianem (analiza zbiorcza grup, w których stosowano dawkę 5 mg lub 10 mg przez dwa lata albo 2,5 mg w pierwszym roku i 10 mg w drugim roku) spowodowało znamiennej redukcją liczby pacjentów z nowymi złamaniami trzonów kręgow (0,7% w grupie przyjmujących alendronian w porównaniu z 6,8% w grupie placebo).

Pod koniec rocznego okresu stosowania alendronianu w dawce do 10 mg na dobę wykonano biopsję u 49 pacjentów i w badaniu histologicznym stwierdzono obraz prawidłowy.

#### **Populacja pediatryczna**

Alendronian sodu był badany na małej grupie pacjentów z wrodzoną łamliwością kości (osteogenesis imperfecta) w wieku poniżej 18 lat. Badania są niewystarczające aby można było stosować produkt leczniczy u dzieci z wrodzoną łamliwością kości.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### **Wchłanianie**

Przeprowadzone u ludzi badania wykazały, że średnia biodostępność leku u kobiet po podaniu doustnym wynosi 0,7% po dawkach 5 do 70 mg podawanych na czczo (po trwającej 12 godzin przerwie w podawaniu posiłków) i na dwie godziny przed standardowym śniadaniem. Biodostępność produktu leczniczego u mężczyzn po doustnym podaniu wynosi 0,59% po dawkach 10 mg podawanych na czczo, na dwie godziny przed posiłkiem. Biodostępność zmniejszyła się o około 40% w przypadku podawania 10 mg alendronianu na 30 minut do jednej godziny przed standardowym śniadaniem w porównaniu z podawaniem na dwie godziny przed jedzeniem i napojami. Biodostępność była nieznaczna, gdy alendronian był podawany podczas śniadania lub dwie godziny po standardowym śniadaniu. Podawanie razem z kawą czy sokiem pomarańczowym zmniejsza biodostępność około 60%.

U osób zdrowych prednizon w postaci doustnej (20 mg trzy razy na dobę przez 5 dni) nie powodował znaczącej klinicznie zmiany w dostępności biologicznej alendronianu sodu (średnie zwiększenie od 20% do 44%).

### **Dystrybucja**

Badania na szczurach, które otrzymywały dożylnie 1 mg/kg mc alendronianu wykazały wczesne przenikanie alendronianu do tkanek miękkich, a następnie szybką redystrybucję i rozmieszczenie w tkance kostnej bądź wydalanie z moczem. Średnia objętość dystrybucji alendronianu w stanie stacjonarnym, z wyłączeniem kości, wynosi u ludzi co najmniej 28 litrów. Stężenie leku w osoczu po podaniu doustnym dawek terapeutycznych jest zbyt małe (poniżej 5 ng/ml) aby można było je wykazać. Lek wiąże się z białkami osocza w około 78%.

### **Metabolizm**

Nie ma dowodów na to, że alendronian jest metabolizowany u ludzi i zwierząt.

### **Wydalanie**

Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki znakowanego węglem <sup>14</sup>C alendronianu w ciągu 72 godzin wydalone zostało w moczu około 50% dawki radioaktywnej, natomiast w kale stwierdzono małą lub brak aktywności promieniotwórczej.

Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki (10 mg), klirens nerkowy alendronianu wynosił 71 ml/min, a klirens ogólnoustrojowy nie przekroczył 200 ml/min. W ciągu 6 godzin po podaniu dożylnym stężenie w osoczu zmniejszyło się o ponad 95%. Okres półtrwania leku w surowicy jest krótki i wynosi u ludzi około 1 godzinę.

Okres półtrwania alendronianu u ludzi w tkance kostnej przekracza 10 lat, co odzwierciedla uwalnianie alendronianu z kości.

Alendronian sodu w badaniach na szczurach nie był wydalany przez układy transportowe kwasów i zasad w nerkach, dlatego przypuszcza się, że lek nie ma wpływu na wydalanie innych leków przez odpowiednie układy transportowe w organizmie człowieka.

### **Farmakokinetyka leku w różnych grupach chorych**

Badania przedkliniczne wykazały, że substancja czynna, która nie została nagromadzona w kościach, jest szybko usuwana w moczu. W badaniach na zwierzętach, którym długotrwale podawano dożylnie produkt leczniczy do łącznej dawki 35 mg/kg mc. nie stwierdzono nasycenia wychwytu leku przez tkankę kostną. Wprawdzie nie ma odpowiednich danych klinicznych, jednak można przypuszczać, że podobnie jak u zwierząt, usuwanie alendronianu za pomocą nerek może być zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Z tego powodu u osób z zaburzeniami czynności nerek można spodziewać się nieco większego nagromadzenia alendronianu w kośćcu (patrz punkt 4.2).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W czasie dwuletnich badań u szczurów, zaobserwowano zwiększenie ilości komórek parafolikularnych tarczycy po podawaniu dawek od 1 do 3,75 mg/kg (ekwiwalent 1-3-krotnej maksymalnej dawki zalecanej u ludzi).

Nie stwierdzono działania genotoksycznego w badaniach *in vitro*.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach (samice i samce), którym podawano doustnie alendronian w dawkach, aż do 5 mg/kg/dobę (ekwiwalent czterokrotnej maksymalnej dawki zalecanej u ludzi) nie stwierdzono wpływu na płodność.

W przypadku podawania dawek większych niż 10 mg/kg/dobę ciężarnym samicom (szczury),

u płodów statystycznie znamienne zwiększyła się liczba miejsc niekompletnego kostnienia odcinków kręgosłupa (szyjnego, piersiowego lędźwiowego), czaszki i mostka.

Nie zaobserwowano podobnego działania u królików.

Stężenie całkowitego zjonizowanego wapnia ulegało zmniejszeniu u ciężarnych szczurów po podawaniu dawek 15 mg/kg/dobę, co kończyło się opóźnieniem i zaburzeniami porodu. Przedłużanie porodu u samic z hipokalcemią zdarzało się u szczurów po dawkach tak małych jak 0,5 mg/kg/dobę podawanych od okresu parzenia się do końca ciąży. Późna śmiertelność ciążowa zdarzała się u samic szczurów otrzymujących od 15 mg/kg/dobę przez różny okres czasu. Po zaprzestaniu leczenia ilość przypadków śmiertelnych zmniejszyła się, ale nie została zniesiona. Suplementacja wapnia, nie powstrzymała śmierci samic i noworodków powodowanej opóźnieniem się porodu, dożylna suplementacja wapnia powstrzymywała śmierć samic (matek), ale nie płodów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Laktoza jednowodna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku:  
30 tabletek (2 blistry po 15 szt.).

### **6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
ul. Emilii Plater 53  
00-113 Warszawa  
Polska

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

4964

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

24.05.2000 r.  
16.06.2005 r.  
29.06.2006 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**