

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO  
OSTOLEK, 70 mg, tabletki powlekane**

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ostolek, 70 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 70 mg kwasu alendronowego (*Acidum alendronicum*) w postaci trójwodnego alendronianu sodu 91,35 mg.

Produkt leczniczy Ostolek zawiera 60 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Tabletki powlekane są podłużne, koloru błękitnego, bez plam i uszkodzeń.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie. Alendronian zmniejsza ryzyko złamań kręgow i szyjki kości udowej.

Osteoporoza u mężczyzn z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia złamań. Wykazano zmniejszenie liczby przypadków złamań kręgow, nie wykazano zmniejszenia przypadków złamań innych niż złamanie kręgow.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

*Osteoporoza kobiet po menopauzie*

Zalecana dawka to jedna tabletki 70 mg raz na tydzień.

*Osteoporoza u mężczyzn*

Zalecana dawka to jedna tabletki 70 mg raz na tydzień.

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 produktu Ostolek , zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

*Pacjenci w podeszłym wieku*

W czasie badań klinicznych w profilach skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania alendronianu nie wystąpiły różnice wynikające z wieku. Z tego powodu nie ma konieczności dostosowywania dawki w przypadku pacjentów w podeszłym wieku.

*Pacjenci z niewydolnością nerek*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate - GFR) wyższym niż 35 ml/min. Ze względu na brak danych stosowanie alendronianu nie jest zalecane u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i GFR mniejszym niż 35 ml/min.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie należy stosować alendronianu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z powodu nie wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia w schorzeniach związanych z osteoporozą u dzieci i młodzieży (patrz także punkt 5.1).

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

#### *W celu zapewnienia odpowiedniego wchłaniania alendronianu:*

Produkt leczniczy Ostolek należy stosować co najmniej na 30 minut przed pierwszym posiłkiem, napojem lub przyjęciem innych leków, popijając tylko przegotowaną wodą. Inne napoje (także woda mineralna), pokarmy i niektóre leki mogą zmniejszać wchłanianie alendronianu (patrz punkt 4.5).

#### *Instrukcja dotycząca stosowania produktu leczniczego:*

W celu ułatwienia przedostania się tabletki do żołądka i zmniejszenia tym samym ryzyka wystąpienia miejscowych podrażnień przełyku oraz działań niepożądanych (patrz punkt 4.4) należy postępować w następujący sposób:

- Ostolek, tabletki powlekane 70 mg pacjent powinien przyjmować rano, bezpośrednio po wstaniu z łóżka popijając pełną szklanką przegotowanej wody (nie mniej niż 200 ml).
- Ostolek, tabletki powlekane 70 mg należy połykać w całości. Tabletek nie wolno żuć, ssać i nie wolno dopuścić do ich rozpuszczenia w jamie ustnej z powodu ryzyka owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej i gardła.
- Pacjent nie może kłaść się aż do spożycia pierwszego posiłku w ciągu dnia, który należy zjeść nie wcześniej niż 30 minut po przyjęciu leku.
- Pacjent nie może kłaść się w ciągu 30 minut od przyjęcia produktu leczniczego Ostolek, tabletki powlekane 70 mg.
- Produktu leczniczego Ostolek, tabletki powlekane 70 mg nie należy przyjmować wieczorem przed położeniem się spać lub rano przed wstaniem z łóżka.

Pacjenci powinni przyjmować dodatkowo preparaty wapnia i witaminy D w przypadku ich niewystarczającej podaży w diecie (patrz punkt 4.4).

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania alendronianu u osób z osteoporozą wywołaną stosowaniem glikokortykosteroidów.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nieprawidłowości budowy przełyku oraz inne czynniki, które opóźniają opróżnianie przełyku, takie jak zwężenie lub skurcz dolnej części przełyku.
- Brak możliwości zachowania pozycji pionowej (stojącej lub siedzącej) przez co najmniej 30 minut.
- Hipokalcemia.

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

### Działania niepożądane ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego

Alendronian może wywoływać miejscowe podrażnienia błony śluzowej górnego odcinka układu pokarmowego. Ze względu na prawdopodobieństwo zaostrzenia choroby zasadniczej należy zachować ostrożność podczas stosowania alendronianu u osób z czynnymi zaburzeniami górnego odcinka przewodu pokarmowego, takimi jak trudności w połykaniu, choroby przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka i (lub) dwunastnicy, owrzodzenia lub u osób, u których w ciągu ostatniego roku wystąpiły ciężkie choroby układu pokarmowego, takie jak choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, czynne krwawienie z przewodu pokarmowego bądź zabiegi chirurgiczne w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego inne niż plastyka odźwiernika ponieważ mogą nasilić się działania niepożądane (patrz punkt 4.3). U pacjentów z rozpoznaniem przełykiem Barretta, lekarz przepisujący receptę powinien rozważyć korzyści i potencjalne ryzyko stosowania alendronianu u każdego pacjenta z osobna.

U osób przyjmujących alendronian opisywano objawy niepożądane w obrębie przełyku, takie jak: zapalenie, owrzodzenia i nadżerki, rzadko zwężenie przełyku. Niektóre z działań niepożądanych miały ciężki przebieg i powodowały konieczność hospitalizacji pacjentów. Dlatego też lekarz powinien starannie obserwować pacjenta ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych dotyczących przełyku. Należy poinformować chorego, że w przypadku pojawienia się objawów podrażnienia przełyku, takich jak trudności lub ból podczas połykania, ból zamostkowy oraz wystąpienie bądź nasilenie się zgagi należy zwrócić się do lekarza, który zdecyduje o odstawieniu alendronianu.

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 zrozumiał (patrz punkt 4.2).

Należy poinformować pacjenta, że nieprzestrzeżenie 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 alendronianu do obrotu odnotowano nieliczne przypadki choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, niektóre o ciężkim przebiegu z powikłaniami. Nie można więc wykluczyć związku przyczynowego ze stosowaniem leku

### Martwica kości szczęki

Martwicę kości szczęki zwykle związaną z ekstrakcją zęba i (lub) zakażeniem miejscowym (w tym z zapaleniem kości i szpiku) odnotowano u pacjentów z rozpoznaniem raka, otrzymujących schemat leczenia złożony głównie z bisfosfonianów podawanych dożylnie. Wielu z tych pacjentów otrzymywało chemioterapię i kortykosteroidy. Martwicę kości szczęki odnotowano również u pacjentów z osteoporozą przyjmujących doustnie bisfosfoniany.

Oceniając ryzyko rozwoju martwicy kości szczęki u poszczególnych pacjentów, należy uwzględnić następujące czynniki:

- siła działania bisfosfonianu (najsilniejszy jest kwas zoledronowy), droga podania (patrz wyżej) oraz dawka łączna
- choroba nowotworowa, chemioterapia, radioterapia, stosowanie kortykosteroidów, stosowanie inhibitorów angiogenezy, palenie tytoniu
- przebyte choroby zębów w wywiadzie, nieprawidłowa higiena jamy ustnej, choroby przyzębia, inwazyjne procedury dentystyczne oraz źle dopasowane protezy zębowe.

U pacjentów, u których występują jednocześnie czynniki ryzyka, takie jak niski poziom higieny jamy ustnej, przed leczeniem bisfosfonianami należy rozważyć badania stomatologiczne wraz z odpowiednią profilaktyką stomatologiczną.

Jeśli to możliwe, pacjenci podczas leczenia powinni unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. U pacjentów, u których wystąpiła martwica kości szczęki podczas leczenia bisfosfonianami, zabieg stomatologiczny może przyczynić się do pogorszenia stanu. Brak dostępnych danych wskazujących, że przerwanie stosowania bisfosfonianów zmniejsza ryzyko martwicy kości szczęki, u pacjentów poddawanych zabiegom stomatologicznym.

Ocena kliniczna lekarza powinna opierać się na planie leczenia oszacowanego na podstawie stosunku ryzyka do korzyści dla każdego pacjenta.

Wszystkich pacjentów należy zachęcać, by podczas leczenia bisfosfonianami utrzymywali prawidłową higienę jamy ustnej, regularnie uczęszczali na kontrole stomatologiczne i zgłaszali wszelkie objawy dotyczące jamy ustnej, takie jak ruszający się ząb, ból lub obrzęk.

#### Bóle kości i stawów

Obserwowano bóle kości, stawów i (lub) mięśni u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany. Po wprowadzeniu alendronianu do obrotu wynika, że objawy te rzadko były ciężkie i (lub) powodujące niesprawność pacjenta (patrz punkt 4.8). 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.

#### 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, któremu często towarzyszą cechy złamania przeciążeniowego w badaniach obrazowych pojawiające się na kilka tygodni lub miesięcy przed wystąpieniem złamania kości udowej. 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.

#### Reakcje skórne

Po wprowadzeniu alendronianu do obrotu zgłaszano rzadko ciężkie reakcje skórne w tym zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka.

#### Pominięcie dawki

Należy wyjaśnić pacjentom, że w przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Ostolek przyjmowanego raz na tydzień, należy przyjąć tabletkę rano następnego dnia po tym, jak przypomną sobie o konieczności przyjęcia produktu leczniczego. Nie należy przyjmować dwóch tabletek w tym samym dniu, lecz nadal przyjmować jedną tabletkę raz na tydzień zgodnie z ustalonym wcześniej schematem dawkowania.

#### Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się stosowania alendronianu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi mniej niż 35 ml/min (patrz punkt 4.2).

### Metabolizm kości i składników mineralnych

Poza niedoborem estrogenów i wiekiem należy rozważyć także inne przyczyny osteoporozy.

Przed rozpoczęciem leczenia alendronianem należy wyrównać hipokalcemię (patrz punkt 4.3). Należy również skutecznie wyleczyć inne zaburzenia gospodarki mineralnej (takie jak niedobór witaminy D i niedoczynność przytarczyc). U takich pacjentów podczas leczenia alendronianem należy monitorować stężenie wapnia w surowicy oraz objawy hipokalcemii.

Ze względu na pozytywny wpływ alendronianu na zwiększenie mineralizacji kości, może wystąpić niewielkie, bezobjawowe zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących glikokortykoidy, u których wchłanianie wapnia może być zmniejszone. Zgłaszano jednak rzadkie przypadki objawowej hipokalcemii, a u pacjentów z grupy ryzyka (np. z niedoczynnością przytarczyc, niedoborem witaminy D i zespołem złego wchłaniania wapnia) mogą one mieć niekiedy ciężki przebieg.

Szczególnie istotne jest zapewnienie odpowiedniego spożycia wapnia i witaminy D u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami.

W czasie leczenia tym lekiem osteoporozy u kobiet po menopauzie zaleca się wykonywanie pomiarów gęstości kości co 1-2 lata w celu oceny skuteczności leczenia (klinicyści zalecają mierzenie gęstości mineralnej kości biodrowej, udowej, kręgosłupa; wartości pomiaru gęstości kości powinny zwiększać się w trakcie leczenia) oraz oznaczanie stężenia wapnia w surowicy krwi co 6-12 miesięcy (wartość ta powinna zwiększać się w trakcie leczenia).

Podczas stosowania bisfosfonianów notowano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego, głównie związaną z długotrwałym leczeniem. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie steroidów i chemioterapii i (lub) czynniki ryzyka miejscowe, takie jak zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy związane z uchem, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

### Substancje pomocnicze

Ostolek, tabletki powlekane 70 mg zawiera laktozę. 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**

Produkty spożywcze i napoje (w tym woda mineralna), produkty lecznicze zawierające wapń, zobojętniające oraz inne preparaty doustne, podawane jednocześnie z alendronianem, mogą zaburzać jego wchłanianie. Z tego względu, po zażyciu alendronianu pacjent powinien dopiero po co najmniej 30 minutach przyjąć inny lek podawany doustnie (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Nie są spodziewane inne interakcje o znaczeniu klinicznym. W badaniach klinicznych wielu pacjentów jednocześnie z alendronianem otrzymywało estrogen (dopochwowo, przezskórnie lub doustnie). Nie stwierdzono działań niepożądanych, które można przypisać jednoczesnemu stosowaniu obu leków.

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

Podczas badań klinicznych alendronian podawano pacjentom jednocześnie z innymi często stosowanymi lekami. Nie stwierdzono objawów klinicznych potwierdzających występowanie interakcji, chociaż nie przeprowadzono specyficznych badań.

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

##### *Ciąża*

Nie ma wystarczających danych dotyczących przyjmowania alendronianu przez kobiety w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję.

Podawanie alendronianu ciężarnym szczurom było przyczyną utrudnienia porodu związanego z hipokalcemią (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Ostolek nie należy stosować u kobiet w ciąży.

##### *Karmienie piersią*

Nie wiadomo czy alendronian/metabolity przenikają do mleka kobiet karmiących piersią. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/dzieci. Wobec powyższego alendronianu nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

##### *Płodność*

Bisfosfoniany wbudowywane są do macierzy kostnej, z której stopniowo uwalniają się przez lata. Ilość bisfosfonianów wbudowanych w tkankę kostną osoby dorosłej, a zatem ilość, jaka może zostać uwolniona z powrotem do krwiobiegu, ściśle wiąże się z wielkością dawki oraz czasem stosowania produktu (patrz punkt 5.2). Brak jest danych dotyczących zagrożenia dla płodu ludzkiego. Teoretycznie istnieje jednak ryzyko uszkodzenia płodu, zwłaszcza układu kostnego, jeśli kobieta zajdzie w ciążę po zakończeniu kuracji bisfosfonianami. Nie badano wpływu takich zmiennych, jak czas od odstawienia bisfosfonianów do zapłodnienia, zastosowanie konkretnych bisfosfonianów czy droga podania (dożylnie lub doustnie), na ryzyko dla płodu.

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

Produkt leczniczy Ostolek nie ma bezpośredniego wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednak pewne działania niepożądane zgłaszane dla alendronianu, mogą u niektórych pacjentów wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Indywidualne reakcje na produkt leczniczy Ostolek mogą być różne (patrz punkt 4.8).

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniu trwającym jeden rok, przeprowadzonym u kobiet po menopauzie i z osteoporozą, stwierdzono podobny rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych podczas stosowania alendronianu w postaci tabletek 70 mg do stosowania raz w tygodniu (n = 519) i alendronianu 10 mg do stosowania raz na dobę (n = 370).

W dwóch niemal identycznych trzyletnich badaniach przeprowadzonych u kobiet po menopauzie (alendronian 10 mg: n = 196; placebo: n = 397) ogólne profile bezpieczeństwa alendronianu 10 mg raz na dobę i placebo były zbliżone.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane, które w badaniu trwającym jeden rok obserwowano u  $\geq 1\%$  pacjentów z obu grup leczonych alendronianem (70 mg raz na tydzień; 10 mg raz na dobę). Ponadto w tabeli przedstawiono działania niepożądane występujące z częstotliwością większą niż w grupie placebo, obserwowane w badaniach trwających trzy lata. Działania te obserwowano u  $\geq 1\%$  pacjentów, przyjmujących alendronian w dawce 10 mg raz na dobę. Wymienione działania niepożądane

zostały uznane przez badaczy za przypuszczalnie, prawdopodobnie lub na pewno związane z przyjmowaniem produktu leczniczego.

	Badanie roczne		Badania trzyletnie	
	Alendronian w dawce 70 mg raz na tydzień (n=519) %	Alendronian w dawce 10 mg raz na dobę (n=370) %	Alendronian w dawce 10 mg raz na dobę (n=196) %	Placebo (n=397) %
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
Bóle brzucha	3,7	3,0	6,6	4,8
Niestrawność	2,7	2,2	3,6	3,5
Zarzucanie treści pokarmowej do przełyku	1,9	2,4	2,0	4,3
Nudności	1,9	2,4	3,6	4,0
Wzdęcia	1,0	1,4	1,0	0,8
Zaparcia	0,8	1,6	3,1	1,8
Biegunka	0,6	0,5	3,1	1,8
Utrudnienia w połykaniu (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
Owrzodzenie żołądka	0,0	1,1	0,0	0,0
Owrzodzenia przełyku	0,0	0,0	1,5	0,0
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe</b>				
Ból mięśniowo-kostny (ból kości, mięśni lub stawów)	2,9	3,2	4,1	2,5
Kurcze mięśni	0,2	1,1	0,0	1,0
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
Ból głowy	0,4	0,3	2,6	1,5

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano następujące działania niepożądane:

Częstość została przedstawiona jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

Częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Rzadko	reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Rzadko	objawowa hipokalcemia, często związana z czynnikami predysponującymi <sup>1</sup>
	Często	ból głowy, zawroty głowy <sup>2</sup>



<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Niezbyt często	zaburzenia smaku <sup>2</sup>
<b>Zaburzenia oka</b>	Niezbyt często	stany zapalne gałki ocznej (zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki, zapalenie nadtwardówki)
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	Często	zawroty głowy <sup>2</sup>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Często	bóle brzucha, niestrawność, zaparcie, biegunka, oddawanie gazów, owrzodzenie przełyku <sup>3</sup> , zaburzenia połykania <sup>3</sup> , wzdęcia, zarzucanie treści żołądkowej do przełyku
	Niezbyt często	nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie przełyku <sup>3</sup> , nadżerki w przełyku <sup>3</sup> , smoliste stolce <sup>1</sup>
	Rzadko	zwężenie przełyku <sup>3</sup> , owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła <sup>3</sup> , perforacje, choroba wrzodowa, krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Często	łysienie <sup>2</sup> , świąd <sup>2</sup>
	Niezbyt często	wysypka, rumień
	Rzadko	wysypka z nadwrażliwością na światło, pojedyncze przypadki ciężkich reakcji skórnych, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka <sup>4</sup>
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Bardzo często	ból mięśniowo-kostny (kości, mięśni lub stawów), czasami silny <sup>1,2</sup>
	Często	obrzęk stawów <sup>2</sup>
	Rzadko	martwica kości szczęki <sup>1,4</sup> , nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane leków należących do klasy bisfosfonianów) <sup>5</sup>
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Często	osłabienie <sup>2</sup> , obrzęk obwodowy <sup>2</sup>
	Niezbyt często	przemijające objawy jak w reakcji ostrej fazy (bóle mięśniowe, złe samopoczucie, i rzadko gorączka) zazwyczaj związane z początkiem leczenia <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Patrz punkt 4.4

<sup>2</sup> Częstość występowania w badaniach klinicznych była zbliżona w grupie przyjmującej lek i w grupie placebo.

<sup>3</sup> Patrz punkty 4.2 i 4.4

<sup>4</sup> Działania niepożądane zgłoszone podczas monitorowania prowadzonego po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Rzadko występujące działania niepożądane zostały określone na podstawie badań klinicznych.

<sup>5</sup> Zgłoszone w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C  
02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

fax: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### 4.9 Przedawkowanie

##### Objawy

Przedawkowanie może spowodować hipokalcemię, hipofosfatemię i zaburzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego, takie jak: niestrawność, zgaga, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka lub owrzodzenia.

##### Leczenie

Brak specyficznych danych dotyczących leczenia przedawkowania alendronianu. W celu związania kwasu alendronowego należy podać mleko lub produkty zobojętniające sok żołądkowy. 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 stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany.

Kod ATC: M05BA04

##### Mechanizm działania

Substancja czynna leku Ostolek, tabletki powlekane 70 mg, trójwodny alendronian sodu, jest bisfosfonianem, który hamuje osteoklastyczną resorpcję kości, nie wpływając bezpośrednio na proces ich tworzenia. Badania przedkliniczne wskazują na precyzyjne wiązanie alendronianu w miejscach aktywnej resorpcji tkanki kostnej. Aktywność osteoklastów zostaje zahamowana, podczas gdy ich migracja i przyłączanie do kości pozostają bez zmian. Podczas leczenia alendronianem dochodzi do tworzenia prawidłowej tkanki kostnej.

##### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

*Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie*

**Osteoporoza jest definiowana jako choroba, w której gęstość mineralna kości (BMD) kręgow lub szyjki 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.**

Równoważność terapeutyczną alendronianu w dawce 70 mg (n = 519) do stosowania raz w tygodniu oraz alendronianu w dawce 10 mg do stosowania raz na dobę (n = 370) u kobiet po menopauzie z osteoporozą wykazano w wielośrodowym badaniu trwającym jeden rok. Średnie zwiększenie BMD kręgosłupa lędźwiowego w porównaniu z wartościami początkowymi po roku obserwacji wynosiło 5,1% (4,8% - 5,4%; przedział ufności 95%) w grupie przyjmującej alendronian w dawce 70 mg raz w tygodniu oraz 5,4% (5,0% - 5,8%; przedział ufności 95%) w grupie przyjmującej alendronian w dawce 10 mg na dobę. Średnie zwiększenie wartości BMD w szyjce kości udowej wynosiło 2,3% i 2,9% oraz 2,9% i 3,1% w całym stawie biodrowym, odpowiednio wśród pacjentów przyjmujących dawkę 70 mg raz na tydzień i 10

mg raz na dobę. W obu grupach badanych stwierdzono zwiększenie BMD również w innych strukturach kośćca w podobnym stopniu.

Skuteczność alendronianu w zapobieganiu złamań u kobiet w okresie pomenopauzalnym wykazano w 2 badaniach wstępnych o identycznych protokołach, w których wzięły udział 994 kobiety oraz w badaniu *Fracture Intervention Trial* (FIT: n = 6459).

W badaniach wstępnych, w których podawano alendronianu w dawce 10 mg na dobę lub placebo, zwiększenie BMD w stosunku do przyjmowanego placebo wyniosło 8,8%, 5,9% i 7,8% odpowiednio w kręgach, szyjce kości udowej i krętarzu. Całkowita BMD również zwiększyła się statystycznie znacząco. Liczba pacjentów u których wystąpiło jedno lub więcej złamań kręgow była o 48 % mniejsza w grupie pacjentów przyjmujących alendronian ( 3,2%) niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo (6,2%). Podczas 2-letniego przedłużenia tych badań zaobserwowano kontynuację zwiększania BMD w kręgach i krętarzu, podczas gdy BMD całkowita i w kości szyjki udowej pozostała na tym samym poziomie.

Badania FIT składało się z dwóch badań kontrolowanych placebo, w których alendronian podawano codziennie (5 mg na dobę przez dwa lata oraz 10 mg na dobę przez kolejny rok lub dwa lata).  
FIT 1: Badanie trzyletnie na 2027 pacjentach, którzy mieli przynajmniej jedno wyjściowe złamanie kręgu (kompresyjne). W tym badaniu alendronian zmniejszył wystąpienie  $\geq 1$  nowego złamania kręgu o 47 % (alendronian 7,9% a placebo 15,0%). Ponadto, potwierdzone zostało znaczące statystycznie zmniejszenie podatności na złamania szyjki kości udowej (1,1% wobec 2,2%, zmniejszenie o 51%).

FIT 2: badanie czteroletnie na 4432 pacjentach, którzy mieli niską masę kości, nie doznali jednak złamania kręgu na początku badania. W tym badaniu, w analizowanej podgrupie kobiet chorych na osteoporozę (37 % całej populacji, zgodnej z definicją osteoporozy podaną powyżej) odnotowano znaczną różnicę w podatności na złamania szyjki kości udowej (alendronian 1,0% wobec placebo 2,2%, zmniejszenie o 56%) i podatności  $\geq 1$  na złamania kręgu (2,9% wobec 5,8%, zmniejszenie o 50%).

### Wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych obserwowano bezobjawowe, przemijające i łagodne zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy, odpowiednio u około 18% i 10% pacjentów przyjmujących alendronian w dawce 10 mg na dobę w porównaniu z około 12% i 3 % pacjentów przyjmujących placebo. Nie mniej jednak, przypadki zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy do  $< 8,0$  mg/dl (2,0 mmol/l) i stężenia fosforanów do  $\leq 2,0$  mg/dl (0,65 mmol/l) występowały równie często w obu grupach.

### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące stosowania alendronianu przeprowadzono z udziałem niewielkiej liczby pacjentów w wieku poniżej 18 lat z wrodzoną łamliwością kości. Wyniki tych badań są niewystarczające, aby uzasadnić stosowanie alendronianu u dzieci i młodzieży.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

W porównaniu z dożylną dawką referencyjną, średnia dostępność biologiczna alendronianu w dawkach od 5 do 70 mg po podaniu doustnym u kobiet po nocnej przerwie w posiłkach, na dwie godziny przed standardowym śniadaniem wynosiła 0,64 %. Dostępność biologiczna zmniejszyła się do 0,46 % i 0,39 %, gdy alendronian podawano na godzinę lub pół godziny przed standardowym śniadaniem.

W badaniach nad osteoporozą alendronian działał skutecznie, gdy podawano go przynajmniej 30 minut przed pierwszym przyjmowanym w czasie dnia posiłkiem lub płynem.

Dostępność biologiczna była bliska zeru, w przypadku gdy alendronian podawano jednocześnie ze standardowym śniadaniem lub do dwóch godzin po śniadaniu. Podawanie alendronianu jednocześnie z kawą lub sokiem pomarańczowym zmniejszało dostępność biologiczną mniej więcej o 60 %. U osób zdrowych, prednizon podawany doustnie (20 mg trzy razy na dobę przez pięć dni) nie spowodował klinicznie znaczącej zmiany w biologicznej dostępności alendronianu po podaniu doustnym (średnie zwiększenie wahało się od 20 % do 44 %).

#### Dystrybucja

Badania na szczurach wykazały, że alendronian po podaniu dożylnym w dawce 1 mg/kg mc. początkowo lokalizuje się w tkankach miękkich, a następnie szybko jest ponownie dystrybuowany do kości lub wydalany z moczem. Średnia objętość dystrybucji, w stanie równowagi, z wyłączeniem kości, wynosi u ludzi przynajmniej 28 litrów. Stężenia substancji czynnej w osoczu po podaniu doustnym dawek leczniczych są zbyt niskie, aby można je było wykryć za pomocą metod analitycznych (<5 ng/ml). Wiązanie leku z białkami osocza u ludzi wynosi około 78%.

#### Metabolizm

Brak danych dotyczących metabolizmu alendronianu u zwierząt lub u ludzi.

#### Eliminacja

Po dożylnym podaniu pojedynczej dawki alendronianu znakowanego izotopem węgla <sup>14</sup>C w ciągu 72 godzin wydalane jest w moczu około 50% dawki izotopu, natomiast w kale stwierdzona jest mała aktywność promieniotwórcza lub całkowity jej brak. Po podaniu dożylnie pojedynczej dawki 10 mg, klirens nerkowy alendronianu wynosił 71 ml/min, a wydalanie ustrojowe jest nie większe niż 200 ml/min. Po dożylnym podaniu stężenie w osoczu spadało o ponad 95% w ciągu 6 godzin. Okres półtrwania wynosi przypuszczalnie ponad dziesięć lat, co odzwierciedla uwalnianie alendronianu z kości. U szczurów alendronian nie jest wydalany przez zasadowy lub kwaśny transport nerkowy i z tego powodu uważa się, że nie ma on wpływu na wydalanie innych substancji czynnych z ludzkiego organizmu za pośrednictwem tych systemów.

#### Zaburzenia czynności nerek

Badania przedkliniczne wykazały, że substancja czynna, która nie została nagromadzona w kościach, jest szybko wydalana w moczu. W badaniach na zwierzętach, którym długotrwale podawano dożylnie alendronian do łącznej dawki 35 mg/kg mc. nie stwierdzono nasycenia wychwytu przez tkankę kostną. Mimo, że nie ma na ten temat informacji klinicznych, zachodzi prawdopodobieństwo, że podobnie jak u zwierząt, wydalanie alendronianu przez nerki będzie mniejsze w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek. Dlatego też można spodziewać się większej kumulacji alendronianu w kościach u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają szczególnego żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania na samicach szczurów wykazały, że leczenie alendronianem podczas ciąży wiązało się z trudnościami podczas porodu, które związane były z hipokalcemią. Zaobserwowano zwiększoną częstość występowania niepełnego kostnienia u płodów szczurów, którym podawano duże dawki alendronianu. Nie jest znane znaczenie tego zjawiska u ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

## **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

### *Rdzeń tabletki:*

Celuloza mikrokrystaliczna  
Laktoza jednowodna  
Magnezu stearynian  
Krospowidon  
Sodu wodorowęglan

### *Otoczka:*

Talk  
Alkohol poliwinylowy hydrolizowany  
Makrogol 3000  
Tytanu dwutlenek  
Lak indygotyny  
Lak żółcieni chinolinowej

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium – 3 lata  
Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium – 2 lata

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.  
Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.  
Nie stosować po upływie terminu ważności.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki powlekane pakowane są w blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium lub OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, które umieszcza się w tekturowym pudełku. Opakowanie jednostkowe zawiera 4 tabletki powlekane lub 12 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.

ul. Ostrzykowizna 14A  
05-170 Zakroczym

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

10325

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.04.2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.11.2012 r.

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