

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alendronat Aurobindo, 10 mg, tabletki

### 2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 10 mg kwasu alendronowego (co odpowiada 13,052 mg sodu alendronianu trójwodnego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki z wytłoczonym napisem "F" na jednej stronie i "18" po drugiej stronie. Tabletki są o średnicy 5 mm.

### 4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie. Kwas alendronowy zmniejsza ryzyko złamań kręgow i szyjki kości udowej.
- Leczenie osteoporozy u mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem złamań. Wykazano zmniejszenie częstości złamań kręgosłupa, lecz nie wykazano zmniejszenia częstości złamań pozakręgowych.
- Leczenie i zapobieganie osteoporozie wywołanej przez glikokortykosteroidy.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdego pacjenta indywidualnie na podstawie korzyści i potencjalnego ryzyka związanego ze stosowaniem kwasu alendronowego, szczególnie po co najmniej 5. latach stosowania.

*Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie:*

Zalecana dawka wynosi 10 mg na dobę.

*Leczenie osteoporozy u mężczyzn:*

Zalecana dawka wynosi 10 mg na dobę.

*Zapobieganie osteoporozie wywołanej glikokortykosteroidami:*

Dla kobiet w okresie pomenopauzalnym, które nie otrzymują leczenia estrogenami, zalecana dawka wynosi 10 mg na dobę.

*W celu zapewnienia odpowiedniego wchłaniania alendronianu:*

Alendronat Aurobindo, 10 mg, tabletki należy przyjmować co najmniej 30 minut przed spożyciem danego dnia pierwszego posiłku, napoju lub przyjęciem innych leków, popijając tylko zwykłą wodą.

Inne napoje (w tym woda mineralna), pokarm i niektóre leki mogą prawdopodobnie zmniejszać wchłanianie alendronianu (patrz punkt 4.5).

*Aby ułatwić przemieszczanie się produktu leczniczego do żołądka i tym samym zmniejszyć ryzyko podrażnienia przełyku lub działań niepożądanych w obrębie przełyku (patrz punkt 4.4):*

- Alendronat Aurobindo należy połykać wyłącznie rano, zaraz po wstaniu z łóżka, popijając pełną szklanką wody (nie mniej niż 200 ml).
- Alendronat Aurobindo należy połknąć tylko w całości. Tabletek nie należy rozgryzać, żuć ani dopuszczać do rozpuszczenia w jamie ustnej z powodu ryzyka wystąpienia owrzodzeń błony śluzowej części ustnej gardła.
- Pacjenci nie powinni kłaść się do czasu przyjęcia pierwszego posiłku danego dnia, który powinien być spożyty co najmniej 30 minut po przyjęciu tabletki.
- Pacjenci nie powinni kłaść się przez co najmniej 30 minut po przyjęciu produktu Alendronat Aurobindo.
- Produktu Alendronat Aurobindo nie należy przyjmować przed położeniem się spać lub rano, przed wstaniem z łóżka.

W przypadku nieodpowiedniej diety pacjenci powinni przyjmować preparaty wapnia i witaminy D (patrz punkt 4.4).

*Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku*

W badaniach klinicznych nie stwierdzono związanych z wiekiem różnic dotyczących profilu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania alendronianu. W związku z tym dostosowanie dawkowania nie jest konieczne u pacjentów w podeszłym wieku.

*Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek*

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne u pacjentów, u których wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ang. GFR) jest większy niż 35 ml/min. Alendronian nie jest zalecany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u których wartość GFR jest mniejsza niż 35 ml/min, z powodu braku doświadczenia.

*Dzieci i młodzież*

Nie zaleca się stosowania alendronianu u dzieci poniżej 18 lat z powodu braku wystarczających danych na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w leczeniu osteoporozy u pacjentów w tej grupie wiekowej (patrz punkt 5.1).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Choroby przełyku i inne patologie opóźniające proces opróżnienia przełyku, takie jak zwężenie lub achalazja.
- Niemożność utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej, przez co najmniej 30 minut.
- Nadwrażliwość na alendronian, inne bisfosfoniany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Hipokalcemia.
- Patrz także 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. Z powodu ryzyka zaostrzenia choroby podstawowej, należy zachować ostrożność podczas stosowania alendronianu u pacjentów z czynnymi schorzeniami górnego odcinka przewodu pokarmowego, takimi jak: utrudnione połykanie, choroby przełyku, zapalenie błony śluzowej lub choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, bądź w przypadku niedawno przebytych (w ciągu ostatniego roku) ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych, takich jak choroba wrzodowa żołądka, czynne krwawienie lub zabieg chirurgiczny w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego,

z wyjątkiem plastyki wpustu żołądka (patrz punkt 4.3). U pacjentów ze zdiagnozowanym przełykiem Barreta, osoby przepisujące lek powinny rozważyć stosunek korzyści do potencjalnego ryzyka działania alendronianu u poszczególnego pacjenta.

Działania niepożądane w obrębie przełyku (niekiedy ciężkie i wymagające leczenia szpitalnego), takie jak: zapalenie, owrzodzenia lub nadżerki, w rzadkich przypadkach prowadzące do zwężenia przełyku, obserwowano u pacjentów stosujących alendronian. Dlatego lekarz powinien być wyczulony na jakiegokolwiek objawy (przedmiotowe i podmiotowe) u pacjenta, które mogą świadczyć o wystąpieniu działań niepożądanych w obrębie przełyku. Należy pouczyć pacjenta o konieczności przerwania leczenia alendronianem i skontaktowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów podrażnienia przełyku, takich jak: utrudnione połykanie, ból w czasie przełykania, ból zamostkowy lub pojawienie się lub nasilenie zgagi.

Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dotyczących przełyku wydaje się większe u pacjentów, którzy nie stosują alendronianu w sposób prawidłowy i (lub) kontynuują leczenie alendronianem pomimo wystąpienia objawów podrażnienia przełyku. Jest bardzo ważne, aby pacjent otrzymał wszystkie zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego i aby były one dla niego całkowicie zrozumiałe (patrz punkt 4.2). Pacjenci powinni być poinformowani, że nieprzestrzeganie podanych zaleceń może zwiększać ryzyko zaburzeń przełyku.

Pomimo iż podczas szeroko zakrojonych badań klinicznych nie obserwowano zwiększenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, po wprowadzeniu alendronianu do obrotu donoszono o rzadkich przypadkach choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, niekiedy ciężkich i przebiegających z powikłaniami.

Martwica kości szczęki, na ogół związana z ekstrakcją zęba i (lub) miejscowym zakażeniem (w tym zapalenie kości i szpiku) u pacjentów z rakiem, otrzymujących schematy leczenia obejmujące głównie dożylnie podawane bisfosfoniany. Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię oraz kortykosteroidy. Martwicę kości szczęki opisywano także u pacjentów z osteoporozą otrzymujących doustne bisfosfoniany.

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

- (np. siłę działania leku z grupy bisfosfonianów (największa w przypadku kwasu zoledronowego), drogę podania (patrz powyżej) oraz dawkę skumulowaną u pacjentów chorych na raka).
- Jednoczesne czynniki ryzyka to: rak, chemioterapia, radioterapia, stosowanie kortykosteroidów, palenie tytoniu.
- Choroby jamy ustnej i zębów w wywiadzie, nieprawidłowa higiena jamy ustnej, choroby przyzębia, urazy zębowe, inwazyjne zabiegi stomatologiczne oraz źle dopasowane protezy dentystyczne).

Przed leczeniem doustnymi bisfosfonianami, u pacjentów ze złym stanem uzębienia należy rozważyć badanie stomatologiczne z odpowiednimi zabiegami zapobiegawczymi.

W okresie leczenia pacjenci ci powinni, jeśli to możliwe, unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. W przypadku pacjentów, u których w okresie leczenia bisfosfonianami wystąpiła martwica kości szczęki, stomatologia chirurgiczna może zaostrzyć ten stan. Brak danych wykazujących, czy zaprzestanie leczenia bisfosfonianami zmniejsza ryzyko martwicy kości szczęki u pacjentów wymagających zabiegów stomatologicznych. Ocena kliniczna lekarza prowadzącego powinna określić plan postępowania z każdym pacjentem na podstawie indywidualnej oceny 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.

### **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.

Donoszono o bólu kości, stawów i (lub) mięśni u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany. W badaniach po wprowadzeniu produktów do obrotu objawy te rzadko były ciężkie i (lub) powodujące niesprawność (patrz punkt 4.8).

Czas do wystąpienia objawów był różny i wynosił od jednego dnia do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia. U większości pacjentów objawy ustępowały po przerwaniu leczenia oraz pojawiały się na nowo po powrocie do leczenia tym samym lekiem lub innym bisfosfonianem.

Po dopuszczeniu do obrotu rzadko donoszono o występowaniu ostrych reakcji skórnych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka.

Alendronian nie jest zalecany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, jeżeli wartość GFR jest mniejsza niż 35 ml/min (patrz punkt 4.2).

Należy rozważyć inne możliwe przyczyny osteoporozy poza niedoborem estrogenów i wiekiem.

Hipokalcemia musi być wyrównana przed rozpoczęciem leczenia alendronianem (patrz: punkt 4.3).

Inne zaburzenia gospodarki mineralnej (takie jak niedobór witaminy D, niedoczynność przytarczyc) powinny być również skutecznie leczone przed rozpoczęciem stosowania alendronianu. U tych pacjentów stężenie wapnia w surowicy krwi i objawy hipokalcemii należy ściśle monitorować podczas leczenia produktem Alendronat Aurobindo.

Wraz z pozytywnym działaniem alendronianu na zwiększenie mineralizacji kości, może wystąpić zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy szczególnie u pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy, u których może występować obniżone wchłanianie wapnia. Występuje ono zazwyczaj w niewielkim nasileniu i przebiega bezobjawowo. Jednak, w rzadkich przypadkach, donoszono o wystąpieniu objawowej hipokalcemii sporadycznie o ciężkim przebiegu, która często dotyczyła pacjentów z czynnikami predysponującymi (jak np. niedoczynność przytarczyc, niedobór witaminy D, zaburzenia wchłaniania wapnia). Dlatego szczególnie ważne jest upewnienie się, że pacjenci stosujący glikokortykosteroidy przyjmują odpowiednią ilość wapnia i witaminy D.

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

Stosowany jednocześnie z alendronianem pokarm i napoje (w tym woda mineralna), preparaty wapnia, leki zobojętniające sok żołądkowy oraz niektóre leki doustne prawdopodobnie mogą zaburzać

wchłanianie alendronianu. Dlatego pacjenci muszą odczekać co najmniej 30 minut po przyjęciu alendronianu, zanim zastosują jakikolwiek inny leczniczy produkt doustny (patrz punkt 4.2 oraz 5.2).

Nie należy spodziewać się innych interakcji lekowych o istotnym znaczeniu klinicznym. Pewna liczba pacjentek w badaniach klinicznych stosowała estrogen (podawany dopochwowo, przezskórnie lub doustnie) równocześnie z alendronianem. Żadnych działań niepożądanych nie odnotowano w takim leczeniu skojarzonym.

Ponieważ stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) związane jest z podrażnieniem przewodu pokarmowego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z alendronianem.

Pomimo, że nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji z alendronianem, jednak alendronian był stosowany w badaniach klinicznych jednocześnie z wieloma innymi, często przepisywanymi produktami leczniczymi, z którymi nie stwierdzono występowania klinicznie niekorzystnych interakcji.

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

##### *Stosowanie podczas ciąży*

Alendronianu nie należy stosować w ciąży. Brak wystarczających danych dotyczących stosowania alendronianu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego szkodliwego wpływu dużych dawek na ciążę, rozwój embrionu/płodu, rozwój pourodzeniowy. Alendronian podany ciężarnym samicom szczura powodował związane z hipokalcemią zaburzenia porodu (patrz: punkt 5.3).

##### *Stosowanie w okresie karmienia piersią*

Nie wiadomo, czy alendronian przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Alendronianu nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak donoszono o szereg działań niepożądanych alendronianu, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń. Indywidualna reakcja na Alendronat Aurobindo może być różna (patrz punkt 4.8).

#### **4.8 Działania niepożądane**

W jednorocznym badaniu przeprowadzonym z udziałem kobiet po menopauzie z osteoporozą ogólne profile bezpieczeństwa alendronianu sodu 70 mg podawanego raz w tygodniu (n=519) i alendronianu 10 mg/dobę (n=370) były podobne.

W dwóch trzyletnich badaniach o prawie identycznym schemacie, przeprowadzonych u kobiet po menopauzie (alendronian 10 mg: n=196; placebo n=397), ogólne profile bezpieczeństwa alendronianu stosowanego 10 mg/dobę i placebo były podobne.

Działania niepożądane opisywane przez badaczy jako możliwe, prawdopodobnie lub na pewno związane ze stosowaniem produktu leczniczego, przedstawione zostały poniżej, jeżeli występowały u  $\geq 1\%$  leczonych w którejkolwiek z grup w rocznym badaniu lub  $\geq 1\%$  pacjentów leczonych alendronianem w dawce 10 mg/dobę i z większą częstością niż u pacjentów otrzymujących placebo w badaniach trzyletnich:

	<i>Badanie trwające rok</i>		<i>Badania trwające trzy lata</i>	
	<i>Alendronian 70 mg/tydzień (n=519) %</i>	<i>Alendronian 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
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	1,0	1,4	1,0	0,8
Zaparcie	0,8	1,6	3,1	1,8
Biegunka	0,6	0,5	3,1	1,8
Utrudnione połykanie	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
<i>Zaburzenia neurologiczne</i>				
Bóle głowy	0,4	0,3	2,6	1,5

Następujące działania niepożądane były również opisywane w badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu:

Często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ , w tym pojedyncze przypadki).

<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Rzadko: reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Rzadko: objawowa hipokalcemia, zazwyczaj w związku z istniejącymi czynnikami ryzyka
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Często: bóle głowy, zawroty głowy Niezbyt często: zaburzenia smaku
<b>Zaburzenia oka</b>	Niezbyt często: zapalenie oka (zapalenie błony naczyniowej gałki ocznej, zapalenie twardówki, zapalenie blaszki nadtwardówkowej)
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	Często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego <sup>†</sup>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Często: bóle brzucha, dyspepsja, zaparcia, biegunka, oddawanie gazów, owrzodzenie przełyku*, utrudnione połykanie, wzdęcia, zarzucanie kwaśnej treści do przełyku Niezbyt często: nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie przełyku*, nadżerki błony śluzowej przełyku*, smoliste stolce. Rzadko: zwężenie przełyku*, owrzodzenie jamy ustnej i gardła*, w górnym odcinku przewodu pokarmowego perforacja, owrzodzenia, krwawienie <sup>§</sup>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Niezbyt często: wysypka, świąd, rumień

	Często: łysienie <sup>†</sup> , świąd <sup>†</sup> Rzadko: wysypka skórna z nadwrażliwością na światło, ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwice oddzielanie się naskórka.
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Bardzo często: ból mięśniowo-szkieletowy (kości, mięśni lub stawów), niekiedy ciężki <sup>†§</sup> Rzadko: martwica kości szczęki, nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane leków należących do klasy bisfosfonianów) <sup>⊥</sup>
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Niezbyt często: przemijające objawy jak w ostrej fazie odpowiedzi (ból mięśni, złe samopoczucie, w rzadkich przypadkach gorączka) zazwyczaj w związku z rozpoczęciem leczenia. Często: astenia, obrzęki obwodowe

§ patrz punkt 4.4

Częstość † w badaniach klinicznych była podobna w grupie leku i otrzymującej placebo.

\* Patrz punkty 4.2 i 4.4

‡ To działanie niepożądane zostało zidentyfikowane przez nadzór po wprowadzeniu produktu do obrotu. Rzadko występujące działania zostały oszacowane na podstawie odpowiednich badań klinicznych.

⊥ Zidentyfikowane w wprowadzeniu produktu 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

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## 4.9 Przedawkowanie

Hipokalcemia, hipofosfatemia i działania niepożądane w obrębie przewodu pokarmowego, takie jak: zaburzenia żołądkowe, zgaga, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, owrzodzenia mogą wystąpić po przedawkowaniu doustnym. Brak jest dokładnych danych dotyczących leczenia przedawkowania alendronianu. Mleko lub leki zobojętniające należy podać w celu związania alendronianu. Z powodu niebezpieczeństwa podrażnienia błony śluzowej przełyku nie należy wywoływać wymiotów, a pacjent powinien zachować wyprostowaną pozycję.

## 5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany.

Kod ATC: M 05 BA 04

Kwas alendronowy jest bisfosfonianem, który hamuje osteoklastyczną resorpcję kości, nie wpływając bezpośrednio na procesy tworzenia kości. Tkanka kostna wytworzona podczas leczenia kwasem alendronowym ma prawidłową budowę.

### ***Leczenie osteoporozy po menopauzie***

Wpływ kwasu alendronowego na masę kostną i częstość występowania złamań u kobiet po menopauzie badano w dwóch wstępnych badaniach skuteczności o jednakowym schemacie (n=994) oraz w badaniu *Fracture Intervention Trial* (FIT: n=6459).

We wstępnych badaniach skuteczności zwiększenie gęstości mineralnej kości (*ang. bone mineral density - BMD*) pod wpływem kwasu alendronowego stosowanego w dawce 10 mg na dobę w stosunku do placebo, po 3 latach, wynosiło 8,8%, 5,9% i 7,8% w obrębie kręgosłupa, szyjki kości udowej i krętarza. BMD również istotnie zwiększyło się dla całego kośćca. U pacjentów leczonych kwasem alendronowym odsetek osób z przebyłym co najmniej jednym złamaniem kręgow zmniejszył się o 48%. Podczas dwuletnich badań, stanowiących rozszerzenie tych badań, BMD kręgosłupa i krętarza wykazywało tendencję wzrastającą. Ponadto BMD szyjki kości udowej i całego kośćca zostało utrzymane.

Badanie FIT składało się z dwóch kontrolowanych placebo badań klinicznych: trwającego trzy lata z udziałem 2027 pacjentek, u których w badaniu wstępnym stwierdzono co najmniej jedno kompresyjne złamanie kręgu oraz badania trwającego cztery lata z udziałem 4432 pacjentek z małą masą kostną, ale bez złamań kręgow w badaniu wstępnym, spośród których u 37% stwierdzono osteoporozę określoną jako początkową gęstość mineralną kości w szyjce kości udowej mniejszą o co najmniej 2,5-krotną wartość odchylenia standardowego od średniej wartości tego parametru u młodych, dorosłych, kobiet. U wszystkich pacjentek z osteoporozą z obu badań FIT kwas alendronowy znacząco zmniejszał częstość występowania:  $\geq 1$  złamania kręgow o 48%, wielokrotnego złamania kręgow o 87%,  $\geq 1$  bolesnego złamania kręgow o 45%, jakiegokolwiek złamania o 31% i złamania szyjki kości udowej o 54%.

Wszystkie te dane zgodnie potwierdzają korzystny wpływ kwasu alendronowego na zmniejszenie częstości występowania złamań kręgow i kości udowej, będących najczęstszymi miejscami występowania złamań w przebiegu osteoporozy.

### ***Zapobieganie osteoporozie pomenopauzalnej***

W dwu- i trzyletnich badaniach udowodniono zapobieganie przed utratą masy kostnej u kobiet będących co najmniej 6 miesięcy po menopauzie oraz w wieku co najmniej 60 lat. Jak się tego spodziewano, utrata gęstości mineralnej kości (*ang. Bone Mineral Density, BMD*) w kręgosłupie, biodrze (szyjce kości udowej i krętarzu) oraz w całym organizmie wynosiła 1% rocznie. Tymczasem stosowanie alendronianu w dawce 5 mg dziennie skutecznie zapobiegało utracie masy kostnej i powodowało istotne zwiększenie masy kostnej w każdym z wyżej wymienionych obszarów. Średni wzrost gęstości mineralnej kości w porównaniu z wartością wyjściową w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjce kości udowej, krętarzu kości udowej oraz całym organizmie, na koniec dwuletniego okresu badania wyniósł odpowiednio 3,46%, 1,27%, 2,98% i 0,67%, zaś na koniec badania trzyletniego wyniósł odpowiednio 2,89%, 1,10%, 2,71% i 0,32%. Ponadto, alendronian w dawce 5 mg, w porównaniu z placebo, zmniejszał utratę masy kostnej przedramienia o około połowę. Alendronian w dawce 5 mg wykazywał skuteczność w tej populacji niezależnie od wieku, czasu od przebytej menopauzy, rasy i szybkości metabolicznego obrotu kostnego na początku leczenia. U 28 pacjentów otrzymujących alendronian w dawce do 10 mg dziennie, którzy mieli wykonaną biopsję, we wszystkich przypadkach wykazano prawidłowy obraz histologiczny kości.

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

Wpływ na gęstość mineralną kości (BMD) alendronianu w dawce 10 mg na dobę oraz sprzężonego estrogeny (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 menopauzie, z osteoporozą. 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 kwasem alendronowym (w obu przypadkach 6,0%).

Wpływ na BMD tabletek kwasu alendronowego 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 menopauzie, z osteoporozą. Dołączenie do stosowanej hormonalnej terapii zastępczej kwasu alendronowego w dawce 10 mg na dobę spowodowało w ciągu roku znaczne zwiększenie BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (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 stawu biodrowego, szyjki kości udowej oraz krętarza w porównaniu z monoterapią hormonalną. Nie odnotowano znaczącego wpływu na wartości BMD całego ciała.

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

W badaniu trwającym dwa lata oceniano skuteczność tabletek kwasu alendronowego, 10 mg raz na dobę, u mężczyzn (31-87 lat, średni wiek 63 lata) z osteoporozą. Po dwóch latach u mężczyzn otrzymujących kwas alendronowy w tabletkach 10 mg raz na dobę, średnie zwiększenie gęstości masy kostnej (BMD) w porównaniu do placebo wynosiło: 5,3% w kręgosłupie, 2,6% w szyjce kości udowej, 3,1% w krętarzu, 1,6% w szkielecie jako całości. Wpływ kwasu alendronowego w tabletkach na gęstość kości był niezależny od wieku, rasy, czynności gruczołów, obrotu kości na początku badania lub początkowego BMD.

Zgodnie z badaniami o dużo większej skali, przeprowadzonymi u kobiet w wieku pomenopauzalnym, w badaniu z udziałem 127 mężczyzn kwas alendronowy tabletki, w dawce 10 mg/dobę, zmniejszał częstość nowych złamań (analiza wykonana przy użyciu ilościowej radiografii) w porównaniu do placebo (0,8% i 7,1% odpowiednio). Także ubytek wzrostu był mniejszy w grupie leczonej alendronianem, w porównaniu do placebo (-0,6 mm i -2,4 mm, odpowiednio).

### ***Osteoporoza wywołana glikokortykosteroidami***

Skuteczność kwasu alendronowego, tabletki, w dawce 10 mg i 5 mg raz na dobę u mężczyzn i kobiet leczonych steroidami (co najmniej 7,5 mg/dobę prednizonu lub ekwiwalentu) wykazano w dwóch badaniach. U pacjentów leczonych dwa lata kwasem alendronowym w tabletkach, 5 mg i 10 mg raz na dobę, BMD kości zwiększyła się w porównaniu do placebo odpowiednio o 3,7% i 5%.

Zaobserwowano również wzrost gęstości kości w kręgach, krętarzu i całym ciele. U kobiet po menopauzie, które nie były leczone estrogenem, wzrost po dawce alendronianu 10 mg raz na dobę był większy niż po dawce 5 mg raz na dobę, na poziomie odcinka lędźwiowego kręgosłupa i krętarza. Kwas alendronowy w tabletkach był skuteczny niezależnie od czasu trwania terapii glikokortykosteroidami.

Dane z trzech grup (5 lub 10 mg przez dwa lata albo 2,5 mg w pierwszym roku i 10 mg w drugim roku) wykazały znamienne zmniejszenie liczby pacjentów z nowymi złamaniami trzonów kręgów po dwóch latach (0,7% w grupie przyjmującej kwas alendronowy w porównaniu z 6,8% w grupie placebo).

### ***Wyniki badań laboratoryjnych***

W badaniach klinicznych, bezobjawowe, łagodne i przemijające zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów obserwowano u około 18 i 10%, odpowiednio u pacjentów przyjmujących alendronian 10 mg/dobę w porównaniu z około 12 i 3% u osób przyjmujących placebo. Jednak częstość zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy do <8,0 mg/dl (<2,0 mmol/l) i stężenia fosforanów do ≤ 2,0 mg/dl (≤0,65 mmol/l) była podobna w obu grupach.

### ***Dzieci i młodzież***

Alendronian został przebadany na niewielkiej grupie pacjentów poniżej 18 lat z osteogenezą niepełną. Uzyskane wyniki są niewystarczające dla uzasadnienia stosowania alendronianu u dzieci i młodzieży z osteogenezą niepełną.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### *Wchłanianie:*

Biodostępność kwasu alendronowego u kobiet wynosiła 0,64% dla dawek w zakresie od 5 do 40 mg podanych po nocnej przerwie w posiłkach i dwie godziny przed spożyciem standardowego śniadania. Biodostępność po podaniu doustnym u mężczyzn (0,6%) była podobna jak u kobiet. Dostępność biologiczna zmniejszyła się do szacunkowej wartości 0,46% oraz 0,39%, gdy alendronian podano godzinę lub pół godziny przed standardowym śniadaniem.

Podawanie kwasu alendronowego na godzinę lub pół godziny przed standardowym śniadaniem daje podobne zmniejszenie biodostępności (około 40%). W tych okolicznościach, całkowita biodostępność zmniejsza się do około 0,4%.

W badaniach dotyczących leczenia osteoporozy alendronian był skuteczny, jeśli podawano go co najmniej 30 minut przed spożyciem pierwszego posiłku lub napoju.

Biodostępność była znikoma niezależnie od tego, czy alendronian był stosowany podczas, czy w ciągu dwóch godzin po standardowym śniadaniu. Jednoczesne podanie alendronianu z kawą lub sokiem pomarańczowym powodowało zmniejszenie biodostępności o około 60%.

U zdrowych osób, prednizon stosowany doustnie (20 mg trzy razy na dobę przez pięć dni) nie powodował istotnych klinicznie zmian w biodostępności kwasu alendronowego po podaniu doustnym (średnie zwiększenie wahało się od 22% do 44%).

### *Dystrybucja:*

Badania u szczurów wykazały, że kwas alendronowy podany dożylnie w dawce 1mg/kg mc. początkowo ulega dystrybucji do tkanek miękkich, następnie szybko przemieszcza się do kośćca lub zostaje wydany w moczu. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym, z wyłączeniem kości, wynosi u ludzi co najmniej 28 litrów. Stężenia produktu leczniczego w osoczu po podaniu doustnych dawek leczniczych są za małe, aby można je było oznaczyć metodami analitycznymi (<5 ng/ml). Stopień wiązania z białkami osocza u ludzi wynosi około 78%.

### *Metabolizm:*

Brak dowodów na to, że kwas alendronowy jest metabolizowany u zwierząt lub u ludzi.

### *Wydalanie:*

Po dożylnym podaniu pojedynczej dawki kwasu alendronowego znakowanego izotopem węgla <sup>14</sup>C, około 50% izotopu ulegało wydaleniu w moczu w ciągu 72 godzin, a w kale była mała aktywność promieniotwórcza lub całkowity jej brak. Po dożylnym podaniu pojedynczej dawki 10 mg, klirens nerkowy kwasu alendronowego wynosił 71 ml/min, a klirens ogólnoustrojowy nie był większy niż 200 ml/min. Stężenie w osoczu zmniejszało się o ponad 95% w ciągu 6 godzin po podaniu dożylnym. Końcowy okres półtrwania u ludzi szacowany jest na ponad dziesięć lat, co odzwierciedla czas uwalniania kwasu alendronowego z kośćca. Kwas alendronowy nie jest wydany za pośrednictwem układów przenośników kwasów ani zasad w nerkach szczura i dlatego uważa się, że nie wpływa on na proces wydalenia innych produktów leczniczych zachodzący przy udziale tych układów przenośnikowych u ludzi.

### *Szczególne grupy pacjentów*

Badania niekliniczne wykazują, że produkt leczniczy niezwiązany w kościach ulega szybkiemu wydaleniu z moczem. U zwierząt po długotrwałym stosowaniu dożylnym produktu leczniczego do skumulowanej dawki 35 mg/kg mc. nie stwierdzono wysycenia wychwyty produktu leczniczego przez tkankę kostną. Pomimo braku wystarczających danych klinicznych, przypuszcza się, że podobnie jak u zwierząt, wydalenie kwasu alendronowego przez nerki może być zmniejszone u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Z tego powodu, może wystąpić nieco zwiększona kumulacja kwasu alendronowego w tkance kostnej u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (patrz punkt 4.2).

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

W standardowych badaniach bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności ogólnej po dawkach wielokrotnych, genotoksyczności i działania rakotwórczego nie wykazano szczególnego zagrożenia dla ludzi. Badania u samic szczurów wykazały, że stosowanie kwasu alendronowego w okresie ciąży powoduje zaburzenia przebiegu porodu z powodu hipokalcemii. Badania u szczurów, którym podawano duże dawki, wykazały zwiększoną częstość nieprawidłowego tworzenia kości u płodu. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi jest nieznanne.

## **6 DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna (PH – 102)  
Skrobia kukurydziana  
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)  
Powidon (K 30)  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

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

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

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

Blistry PVC/Aclar/Aluminium w pudełku tekturowym.  
Butelka z HDPE z zamknięciem z PP oraz zabezpieczeniem gwarancyjnym w opakowaniu tekturowym.

#### Wielkości opakowań:

Blistry PVC/Aclar/Aluminium w pudełku tekturowym: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 i 250 tabletek.

Butelka z HDPE z zamknięciem z PP oraz zabezpieczeniem gwarancyjnym w opakowaniu tekturowym.: 30, 50, 100, 250 i 1000 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez szczególnych wymagań.

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

Aurobindo Pharma (Malta) Limited  
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront  
Floriana FRN 1913  
Malta

**8        NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

19849

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 marca 2012  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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