

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alendronate Arrow, 70 mg, tabletki

### 2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 70 mg kwasu alendronowego (w postaci sodu alendronianu trójwodnego).

Substancje pomocnicze:

Każda tabletki zawiera 142,64 mg laktozy jednowodnej

Pełen wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1

### 3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletki barwy białej lub prawie białej, okrągłe, z nadrukiem „AN 70” na jednej stronie i logo „Arrow” na drugiej stronie.

### 4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Zalecana dawka to jedna 70 mg tabletki 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 Alendronate Arrow, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

*W celu zapewnienia odpowiedniego wchłaniania alendronianu:*

Tabletki Alendronate Arrow należy przyjmować co najmniej na 30 minut przed spożyciem pierwszego posiłku, napoju lub przyjęciem innych leków. 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)*

- Alendronate Arrow należy połykać rano, zaraz po wstaniu z łóżka, popijając pełną szklanką wody (nie mniej niż 200 ml lub 7 uncji płynu).
- Alendronate Arrow należy połknąć w całości. Tabletek nie należy rozgryzać, żuć, lub przetrzymywać w jamie ustnej z powodu ryzyka wystąpienia owrzodzeń błony śluzowej jamy ustnej gardła.

- Pacjenci nie powinni kłaść się do czasu przyjęcia pierwszego posiłku, który powinien być spożyty nie wcześniej niż 30 minut po przyjęciu tabletki.
- Pacjenci nie powinni kłaść się przez 30 minut po przyjęciu Alendronate Arrow
- Alendronate Arrow nie należy przyjmować przed położeniem się spać lub rano, przed wstaniem z łóżka.

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

#### *Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku*

W badaniach klinicznych nie stwierdzono związków z wiekiem różnic dotyczących profilu skuteczności i bezpieczeństwa alendronianu. W związku z tym zmiana dawkowania nie jest konieczna u pacjentów w podeszłym wieku.

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

Zmiana dawkowania nie jest konieczna 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 ze względu na brak odpowiednich badań klinicznych.

#### *Pacjenci pediatryczni*

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).

Nie badano Alendronate Arrow stosowanego w leczeniu osteoporozy wywołanej glikokortykosteroidami.

### **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 którykolwiek ze składników produktu leczniczego.
- Hipokalcemia.

Patrz także punkt 4.4.

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

Alendronian może powodować miejscowe podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego. Z powodu ryzyka zaostrenia choroby podstawowej należy zachować ostrożność podczas stosowania alendronianu u pacjentów z czynnymi schorzeniami górnego odcinka przewodu pokarmowego, takimi jak: trudności w połykaniu, 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 ze względu na stosunek korzyści do potencjalnego ryzyka działania alendronianu należy indywidualnie rozpatrzyć jego zastosowanie.

Działania niepożądane w obrębie przełyku (w niektórych przypadkach 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 obserwować, czy występują u pacjenta jakiegokolwiek objawy (przedmiotowe i podmiotowe), które mogą świadczyć o wystąpieniu działań niepożądanych w obrębie przełyku. Należy pouczyć pacjenta o konieczności przerywania leczenia alendronianem i skontaktowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów podrażnienia przełyku takich jak trudności lub ból podczas połykania, 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 ryzyko wystąpienia zaburzeń przełyku może zwiększać się, jeżeli nie będą stosowali się do podanych zaleceń.

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

U pacjentów z rozpoznaniem raka otrzymujących bisfosfoniany, głównie podawane dożylnie, opisywano martwicę kości zuchwy najczęściej związaną z ekstrakcją zęba i (lub) miejscowym zakażeniem (w tym z zapaleniem kości i szpiku). Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię i kortykosteroidy. Martwicę kości zuchwy odnotowano również u 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 leczeniem doustnymi bisfosfonianami, u pacjentów ze złym stanem uzębienia należy rozważyć badanie stomatologiczne z odpowiednimi zabiegami zapobiegawczymi.

Pacjenci ci, podczas leczenia bisfosfonianami powinni - jeśli to możliwe - unikać zabiegów stomatologicznych, ponieważ u pacjentów, u których wystąpiła martwica kości zuchwy podczas leczenia bisfosfonianami zabiegi stomatologiczne mogą przyczynić się do zwiększenia martwicy. Brak jest dostępnych danych wskazujących, że przerwanie leczenia bisfosfonianami u pacjentów wymagających zabiegów stomatologicznych, ma wpływ na ryzyko wystąpienia martwicy kości zuchwy. Ocena kliniczna lekarza powinna nakreślić plan postępowania z każdym pacjentem w oparciu o indywidualną ocenę korzyści w stosunku 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 ruszające się zęby, ból czy obrzęk.

Bóle kości, stawów i (lub) mięśni obserwowano u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu objawy te rzadko były ciężkie i (lub) powodujące niesprawność pacjenta (patrz punkt 4.8). Pierwsze objawy mogą pojawić się w pierwszym dniu leczenia i (lub) po wielu miesiącach od rozpoczęcia leczenia. U większości pacjentów objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia. Nawrót objawów wystąpił po ponownym przyjęciu tego samego produktu leczniczego lub po zastosowaniu innego bisfosfonianu.

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 przeciężenia. 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 w pachwinie 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 produktu leczniczego do obrotu raportowano rzadkie występowanie ciężkich reakcji skórnych włączając zespół Stevensa-Johnsona oraz martwicze toksyczne oddzielanie się naskórka.

Pacjentów należy poinstruować, iż w przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego powinni przyjąć tabletkę następnego dnia rano. Pacjentom nie wolno przyjmować dwóch tabletek tego samego dnia, lecz powinni powrócić do przyjmowania 1 tabletki raz na tydzień, tak jak w oryginalnym schemacie dawkowania, w wybranym przez nich dniu.

Alendronian nie jest zalecany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami 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.

Hipokalcemię należy wyrównać przed rozpoczęciem leczenia alendronianem (patrz: punkt 4.3). Inne zaburzenia gospodarki mineralnej (takie jak niedobór witaminy D, niedoczynność przytarczyc) powinny być skutecznie leczone przed rozpoczęciem stosowania alendronianu. U tych pacjentów, stężenie wapnia w surowicy krwi i objawy hipokalcemii należy ściśle monitorować podczas leczenia alendronianem.

Wraz z pozytywnym działaniem alendronianu jak zwiększenie mineralizacji kości, może wystąpić zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy. Występuje ono zazwyczaj o niewielkim nasileniu i przebiega bezobjawowo. Jednak, w rzadkich przypadkach donoszono o wystąpieniu objawowej hipokalcemii, bardzo rzadko o ciężkim przebiegu i często obserwowaną u 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.

*Substancje pomocnicze*

Produkt leczniczy Alendronate Arrow zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp), zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

#### **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 lek doustny (patrz punkt 4.2 i 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.

Należy ostrożnie stosować niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) razem z alendronianem gdyż stosowane łącznie mogą powodować podrażnienia przewodu pokarmowego. 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 Cięża i laktacja**

##### *Stosowanie podczas ciąży*

Alendronianu nie należy stosować w ciąży. Są niewystarczające dane dotyczące stosowania alendronianu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach bezpośrednio nie wykazały wpływu dużych dawek na 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. Z uwagi na wskazania, 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 dla Alendronate Arrow, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń. Indywidualna reakcja na Alendronate Arrow może być różna (patrz punkt 4.8).

#### **4.8 Działania niepożądane**

W rocznym badaniu przeprowadzonym u kobiet po menopauzie i z osteoporozą, całościowy profil bezpieczeństwa dla alendronianu w postaci tabletek do stosowania raz w tygodniu w dawce 70 mg (n = 519) i alendronianu 10 mg do stosowania raz na dobę (n = 370) był podobny.

W dwóch trzyletnich badaniach o prawie identycznym schemacie, przeprowadzonych u kobiet po menopauzie (alendronian 10 mg: n=196; placebo n=397), całościowy profil bezpieczeństwa dla alendronianu w postaci 10 mg raz na dobę był zbliżony do placebo.

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 rocznym badaniu lub  $\geq 1\%$  pacjentów, leczonych alendronianem w dawce 10 mg raz na dobę i z większą częstością niż u pacjentów otrzymujących placebo w badaniach trzyletnich:

	<i>Badanie roczne</i>		<i>Badania trwające trzy lata</i>	
	<i>Alendronian 70 mg raz na tydzień (n=519) %</i>	<i>Alendronian 10 mg raz na dobę (n=370) %</i>	<i>Alendronian 10 mg raz na 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
Trudności w połykaniu	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 na rynek:  
[Bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), Częste ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Niezbyt częste ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), Rzadkie ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), Bardzo rzadkie ( $< 1/10000$  w tym pojedyncze przypadki)]

#### **Zaburzenia układu immunologicznego:**

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy

#### **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

Rzadko: Objawowa hipokalcemia zazwyczaj w związku z istniejącymi czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4)

#### **Zaburzenia układu nerwowego:**

Często : bóle głowy, zawroty głowy†

Niezbyt często: zaburzenia smaku†

**Zaburzenia oka:**

Niezbyt często: zapalenie struktur oka (zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki, zapalenie nadtwardówki)

**Zaburzenia ucha i błędnika:**

Często: zawroty głowy†

**Zaburzenia żołądka i jelit:**

Często : bóle brzucha, niestrawność , zaparcia, biegunka, oddawanie gazów, owrzodzenie przełyku\*, trudności w połknięciu\*, 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\*, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej lub gardła\*, perforacje, w górnym odcinku przewodu pokarmowego (owrzodzenia, pęknięcia, krwawienia) §

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:**

Często: łysienie†, świąd†

Niezbyt często: wysypka, rumień

Rzadko: wysypka skórna z nadwrażliwością na światło pojedyncze przypadki ciężkich reakcji alergicznych, włączając zespół Stevensa-Johnsona i martwicę toksyczno-rozplywną naskórka.

**Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe:**

Bardzo często: bóle mięśniowo-szkieletowe (kości, mięśni lub stawów) czasami o ciężkim nasileniu†§.

Często: obrzęk stawów†

Rzadko: opisywano martwicę kości żuchwy ‡ §, nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane grupy bisfosfonianów) ⊥

**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:**

Często: osłabienie†, obrzęki obwodowe†

Niezbyt często przemijające objawy jak w przypadku ostrej reakcji skórnej (bóle mięśni, złe samopoczucie, w rzadkich przypadkach gorączka) zazwyczaj w związku z rozpoczęciem leczenia‡.

§ Patrz punkt 4.4

† Częstość obserwowana w badaniach klinicznych była zbliżona w grupie placebo i w grupie przyjmującej lek.

\* Patrz punkty 4.2 i 4.4

‡ 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.

⊥ Stwierdzono na podstawie doświadczeń w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu.

## 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 w przewodzie pokarmowym. Z uwagi na niebezpieczeństwo 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

Substancja czynna produktu leczniczego Alendronate Arrow, sodu alendronian, trójwodny, jest bisfosfonianem, który hamuje osteoklastyczną resorpcję kości, nie wpływając bezpośrednio na procesy tworzenia kości. Badania przedkliniczne wykazały, że alendronian wiąże się preferencyjnie w miejscach resorpcji tkanki kostnej. Aktywność osteoklastów zostaje zahamowana, natomiast tworzenie i wiązanie się osteoklastów z tkanką kostną pozostaje niezmiennione. Tkanka kostna wytworzona podczas leczenia alendronianem ma prawidłową budowę.

*Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie*

**Osteoporozę definiuje się na podstawie gęstości mineralnej kości szyjki udowej (ang. BMD) lub kręgosłupa do 2,5 odchylenia standardowego poniżej wartości średniej dla zdrowej populacji ludzi młodych, lub przebytego wcześniej złamania po niewielkim urazie, niezależnie od gęstości mineralnej kości.**

Równoważność terapeutyczną alendronianu w postaci tabletek stosowanych raz w tygodniu (n = 519) oraz alendronianu stosowanego w dawce 10 mg raz na dobę (n = 370) została udowodniona w rocznym badaniu wielośrodkiem u kobiet po menopauzie i z osteoporozą. Średnie zwiększenie gęstości mineralnej kości w stosunku do wartości początkowej BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa po upływie roku wynosiło 5,1 % (4,8%, 5,4%; przedział ufności 95%) w grupie otrzymującej 70 mg raz na tydzień i 5,4% (5,0%, 5,8%; przedział ufności 95%) w grupie przyjmującej 10 mg alendronianu na dobę. Średnie zwiększenie wartości BMD w grupie otrzymującej 70 mg alendronianu raz na tydzień oraz w grupie otrzymującej 10 mg raz na dobę wynosiło odpowiednio 2,3% i 2,9% w obrębie szyjki kości udowej oraz 2,9% i 3,1 % w całej kości biodrowej. W obu leczonych grupach zwiększenie gęstości kości w innych strukturach kośćca było również podobne.

Wpływ alendronianu na BMD 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 BMD pod wpływem alendronianu 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 krętarzu. Dla całego kośćca BMD również zwiększyło się w sposób znaczący. U pacjentów leczonych alendronianem odsetek osób z przebyłym, co najmniej jednym złamaniem kręgowym zmniejszył się o 48% (alendronian 3,2% w porównaniu z placebo 6,2%). 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 badań kontrolowanych placebo, w których alendronian stosowany był raz na dobę (5 mg na dobę przez dwa lata i 10 mg na dobę przez kolejny rok lub dwa lata).

- FIT 1: trzyletnie badanie z udziałem 2027 pacjentek z przebyłym, co najmniej jednym złamaniem (kompresyjnym) kręgowym przed rozpoczęciem badania. W badaniu tym alendronian stosowany codziennie zmniejszał częstość występowania  $\geq 1$  nowych złamań kręgowych o 47% (alendronian 7,9% w porównaniu z placebo 15%). Ponadto potwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie



częstości występowania złamań szyjki kości udowej (1,1% w stosunku do 2,2%, zmniejszenie o 51%).

- FIT 2: czteroletnie badanie z udziałem 4432 pacjentek, z małą masą kostną, ale bez przebytych złamań w dniu rozpoczęcia badania. W tym badaniu, w wyniku analizy podgrupy u kobiet z osteoporozą (37% całkowitej populacji spełniającej kryteria definicji osteoporozy podane wyżej) zaobserwowano znaczącą różnicę częstości występowania złamań szyjki kości udowej (alendronian 1% w porównaniu z placebo 2,2%, zmniejszenie o 56%) i  $\geq 1$  złamań kręgow (2,9% w stosunku do 5,8%, zmniejszenie 50%).

#### *Pacjenci pediatryczni*

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### *Wchłanianie:*

W stosunku do porównawczej dawki podawanej dożylnie, średnia dostępność biologiczna alendronianu podanego doustnie u kobiet wynosiła 0,64% dla dawek od 5 do 70 mg, podanych po nocnej przerwie w posiłkach i na dwie godziny przed spożyciem standardowego śniadania. Dostępność biologiczna zmniejszała się około 0,46% i 0,39%, gdy alendronian podawano godzinę lub pół godziny przed standardowym śniadaniem. W badaniach dotyczących leczenia osteoporozy alendronian był skuteczny, jeśli podawano go, co najmniej 30 minut przed spożyciem pierwszego posiłku lub napoju. Dostępność biologiczna 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 dostępności biologicznej średnio o 60%. U zdrowych osób, prednizolon stosowany doustnie (20 mg trzy razy na dobę przez pięć dni) nie powodował istotnych klinicznie zmian w dostępności biologicznej alendronianu po podaniu doustnym (średnie zwiększenie wahało się od 22% do 44%).

#### *Dystrybucja:*

Badania u szczurów wykazały, że alendronian podany dożylnie w dawce 1mg/kg mc. początkowo ulega dystrybucji do tkanek miękkich, następnie szybko przemieszcza się do kośćca lub zostaje wydalony 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 zbyt 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 alendronian jest metabolizowany u zwierząt lub u ludzi.

#### *Wydalenie:*

Po dożylnym podaniu pojedynczej dawki alendronianu znakowanego izotopem węgla  $^{14}\text{C}$ , około 50% izotopu ulegało wydaleniu w moczu ciągu 72 godzin, a w kale była mała aktywność promieniotwórcza lub całkowity jej brak. Po dożylnym podaniu pojedynczej dawki 10 mg, klirens nerkowy alendronianu wynosił 71 ml/min, a klirens ogólnoustrojowy nie był większy niż 200 ml/min. Stężenie w osoczu zmniejszało się o ponad 95% ciągu 6 godzin po podaniu dożylnym. Okres półtrwania u ludzi szacowany jest na ponad dziesięć lat, co wskazuje na długi czas uwalniania alendronianu z kośćca. Alendronian nie jest wydalany za pośrednictwem układów przekaźników kwasów ani zasad w nerkach szczura i dlatego uważa się, że nie wpływa on na proces wydalania innych produkt leczniczych zachodzących przy udziale tych układów przekaźnikowych u ludzi.

### *Szczególne grupy pacjentów*

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

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

W standardowych badaniach toksyczności ogólnej, genotoksyczności i działania rakotwórczego nie wykazano żadnych zagrożeń dla ludzi. Badania u samic szczura wykazały, że stosowanie alendronianu w okresie ciąży powoduje zaburzenia przebiegu porodu z powodu hipokalcemii. Badania u szczurów, którym podawano duże dawki produktu leczniczego 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  
Laktoza jednowodna  
Kroskarmeloza sodowa  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

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

Tabletki są pakowane w blistry (PVC/PE/PVDC/Aluminium) zawierające 2, 4, 8, 12 i 40 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Brak szczególnych wymagań.

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

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islandia

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

15286

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

25.03.2009/16.01.2012

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

16.09.2013