

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alendronic Acid Genoptim, 70 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 70 mg kwasu alendronowego w postaci 91,37 mg sodu alendronianu trójwodnego (*Acidum alendronicum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe, owalne, płaskie tabletki o wymiarach 14 x 8 mm, oznaczone symbolem "70" na jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy po menopauzie. Kwas alendronowy zmniejsza ryzyko złamań kręgow oraz szyjki kości udowej.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Zalecane dawkowanie to jedna tabletki 70 mg raz na tydzień. Nie ustalono optymalnego czasu leczenia osteoporozy bisfosfonianami. Należy okresowo dokonywać ponownej oceny zasadności kontynuacji leczenia w oparciu o korzyści i potencjalne zagrożenia związane ze stosowaniem produktu Alendronic Acid Genoptim, w szczególności po 5 lub więcej latach leczenia.

*W celu zapewnienia prawidłowego wchłaniania alendronianu:*

Produkt Alendronic Acid Genoptim należy przyjąć co najmniej 30 minut przed spożyciem pierwszego posiłku, napoju lub innego leku w danym dniu, popijając tylko zwykłą wodą. Inne napoje (w tym woda mineralna), pokarm oraz niektóre leki prawdopodobnie zmniejszają wchłanianie alendronianu (patrz punkt 4.5).

*W celu ułatwienia przedostania się tabletki do żołądka i w ten sposób zmniejszenia ryzyka podrażnień miejscowych oraz przelyku lub niekorzystnych odczuć (patrz punkt 4.4):*

- Produkt Alendronic Acid Genoptim należy połknąć tylko po wstaniu rano z łóżka, popijając pełną szklanką wody (nie mniej niż 200 ml lub 7 uncji objętościowych).
- Pacjenci powinni połykać tabletkę produktu Alendronic Acid Genoptim jedynie w całości. Pacjenci nie powinni rozkruszać, rozgryzać tabletki ani pozwolić jej rozpuścić się w ustach, ponieważ może to wywołać owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej lub gardła.
- Pacjenci nie powinni kłaść się do czasu spożycia pierwszego posiłku w danym dniu, co powinno mieć miejsce co najmniej 30 minut po zażyciu produktu Alendronic Acid Genoptim.

- Pacjenci nie powinni kłaść się przez co najmniej 30 minut od zażycia produktu Alendronic Acid Genoptim.
- Kwasu alendronowego nie należy zażywać przed snem ani przed całkowitym wstaniem z łóżka rano.

Pacjenci powinni otrzymywać suplementację wapnia oraz witaminy D, jeżeli ich podaż w diecie jest niewystarczająca (patrz punkt 4.4 ).

*Stosowanie u osób w podeszłym wieku:* W badaniach klinicznych nie obserwowano zależnych od wieku różnic w skuteczności lub bezpieczeństwie stosowania alendronianu. Dlatego u osób w podeszłym wieku nie ma konieczności zmiany dawkowania.

*Stosowanie w niewydolności nerek:* Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (ang. GFR) większym niż 35 ml/min. Nie zaleca się stosowania alendronianu przez pacjentów z niewydolnością nerek, gdy GFR mniejszy jest niż 35 ml/min, z uwagi na brak doświadczenia.

*Dzieci i młodzież:* Stosowanie sodu alendronianu nie jest zalecane u dzieci w wieku poniżej 18 lat z powodu niewystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia w schorzeniach związanych z osteoporozą u dzieci i młodzieży (patrz także punkt 5.1).

Nie oceniano produktu Kwas alendronowego 70 mg przyjmowanego raz w tygodniu w leczeniu osteoporozy wywołanej stosowaniem glikokortykosteroidów.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nieprawidłowości budowy przełyku i inne czynniki opóźniające opróżnianie się przełyku, takie jak zwężenie lub achalazja.
- Niezdolność do stania lub siedzenia prosto przez co najmniej 30 minut.
- Nadwrażliwość na kwas alendronowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hipokalcemia.
- Patrz także punkt 4.4.

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

Alendronian może wywołać miejscowe podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego. Ponieważ istnieje ryzyko pogorszenia przebiegu choroby podstawowej, należy zachować ostrożność podając alendronian pacjentom z aktualnymi problemami dotyczącymi górnego odcinka przewodu pokarmowego takimi jak dysfagia, choroba przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie dwunastnicy, owrzodzenia, lub po niedawno (w ciągu ostatniego roku) przebytej poważnej chorobie przewodu pokarmowego, takiej jak choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub czynne krwawienie z przewodu pokarmowego, lub zabieg chirurgiczny w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego z wyjątkiem plastyki odźwiernika (patrz punkt 4.3). U pacjentów z rozpoznaniem przełykiem Barretta, lekarze przepisujący receptę powinni rozważyć korzyści i potencjalne ryzyko stosowania alendronianu u indywidualnego pacjenta.

U pacjentów otrzymujących alendronian opisywano działania niepożądane dotyczące przełyku (niekiedy ciężkie i wymagające hospitalizacji), takie jak zapalenie przełyku, owrzodzenie przełyku oraz nadżerki przełyku, po których rzadko dochodzi do zwężenia przełyku. Z tego powodu lekarz powinien czujnie obserwować pacjenta pod względem objawów podmiotowych lub przedmiotowych wskazujących na możliwe wystąpienie działań niepożądanych dotyczących przełyku, a pacjentów należy poinformować, aby przerwali leczenie alendronianem i skonsultowali się z lekarzem w razie

wystąpienia objawów podrażnienia przełyku, takich jak trudności podczas przełykania, ból podczas przełykania lub ból zamostkowy, pierwsze objawy lub nasilające się objawy zgagi.

Ryzyko ciężkich niepożądanych objawów dotyczących przełyku wydaje się większe u pacjentów, którzy przyjmują alendronian w nieprawidłowy sposób i (lub), którzy kontynuują leczenie alendronianem po wystąpieniu objawów sugerujących podrażnienie przełyku. Jest bardzo ważne, aby pacjent otrzymał pełne informacje dotyczące dawkowania i je zrozumiał: (patrz punkt 4.2). Pacjentów należy poinformować, że nieprzestrzeganie tych instrukcji może zwiększyć ryzyko wystąpienia problemów dotyczących przełyku.

Pomimo, że w licznych badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększonego ryzyka, istnieją rzadkie doniesienia (porejestracyjne) dotyczące owrzodzeń żołądka i dwunastnicy, niekiedy o ciężkim przebiegu i z powikłaniami.

Martwicę kości szczęki zwykle związane z ekstrakcją zęba i (lub) miejscowym zakażeniem (w tym zapaleniem kości i szpiku) odnotowano u pacjentów z rozpoznaniem raka, otrzymujących schemat leczenia złożony głównie z bisfosfonianów podawanych dożylnie. Wielu tych pacjentów otrzymywało również 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 ryzyka:

- siłę działania leku z grupy bisfosfonianów (największa w przypadku kwasu zoledronowego), drogę podania (patrz wyżej) oraz dawkę skumulowaną;
- rak, chemioterapię, radioterapię, przyjmowanie kortykosteroidów, palenie tytoniu;
- choroby jamy ustnej i zębów w wywiadzie, nieprawidłową higienę 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.

W okresie leczenia pacjenci ci powinni, o ile 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 w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

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

Obserwowano bóle kości, stawów i (lub) mięśni u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany. Po wprowadzeniu produktu do obrotu 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 u niektórych pacjentów po ponownym przyjęciu tego samego produktu lub po zastosowaniu innego bisfosfonianu.

Zgłaszano, w szczególności u pacjentów otrzymujących leczenie długookresowe osteoporozy, występowanie atypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej w związku z leczeniem bisfosfonianami. Takie poprzeczne lub krótkie ukośne załamania mogą wystąpić w każdym miejscu wzdłuż kości udowej od tuż poniżej pomniejszonego krętarza do tuż powyżej powierzchni

nadkłykciowej. Złamania te występowały po niewielkim urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwali ból uda lub ból w pachwinie, któremu często towarzyszyły objawy złamania z przeciężenia w badaniach obrazowych na tydzień do miesiąca przed ujawnieniem się pełnego złamania kości udowej. Złamania często występowały obustronnie, dlatego należy zbadać stan kości przeciwstronnej u leczonych bisfosfonianami pacjentów, którzy doznali złamania trzonu kości udowej. Zgłaszano również przypadki słabego gojenia się tych złamań. Zaleca się odstąpienie bisfosfonianów u pacjentów ze złamaniami z przeciężenia do czasu przeprowadzenia oceny stanu pacjenta, w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści z leczenia do ryzyka.

W trakcie leczenia bisfosfonianami należy pouczyć pacjentów, aby zgłaszali jakikolwiek przypadek bólu uda, biodra lub pachwiny oraz pacjenci z takimi objawami powinni być zbadani pod kątem niepełnego złamania kości udowej.

Po dopuszczeniu do obrotu rzadko donoszono o występowaniu ostrych reakcji skórnych, w tym zespołu Stevens-Johnsona oraz toksycznej nekrolizy naskórka.

Pacjentów należy pouczyć, że jeżeli zapomną przyjąć dawkę produktu Alendronic Acid Genoptim przyjmowanego raz na tydzień, powinni przyjąć jedną tabletkę rano, w dniu, w którym sobie o tym przypomną. Nie powinni przyjmować dwóch tabletek tego samego dnia, ale ponownie przyjąć jedną tabletkę raz w tygodniu, w wybranym dniu zgodnie z wcześniejszym schematem.

Nie zaleca się stosowania alendronianu przez pacjentów z niewydolnością nerek, gdy GFR mniejszy jest niż 35 ml/min, (patrz punkt 4.2.).

Należy rozważyć inne przyczyny osteoporozy niż niedobór estrogenów i starzenie się.

Przed rozpoczęciem leczenia alendronianem należy wyrównać hipokalcemię (patrz punkt 4.3). Należy również skutecznie leczyć inne zaburzenia wpływające na gospodarkę mineralną (takie jak niedobór witaminy D i niedoczynność przytarczyc). U pacjentów z takim zaburzeniami, w trakcie leczenia produktem Alendronic Acid Genoptim należy monitorować stężenie wapnia i objawy hipokalcemii.

Z uwagi na pozytywne działanie alendronianu polegające na zwiększaniu mineralizacji kości, może wystąpić zmniejszenie stężenia wapnia oraz fosforanów w surowicy, szczególnie u pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy, u których wchłanianie wapnia może być zmniejszone. Zaburzenia te mają zwykle małe nasilenie i przebiegają bezobjawowo. Opisywano jednak również objawową hipokalcemię, niekiedy o ciężkim przebiegu, często u pacjentów z zaburzeniami predysponującymi do jej wystąpienia (np. niedoczynność przytarczyc, niedobór witaminy D oraz zaburzenie wchłaniania wapnia).

Zapewnienie odpowiedniej podaży wapnia oraz witaminy D jest bardzo ważne, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących glikokortykosteroidy.

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

Pokarm i napoje (w tym woda mineralna), suplementy wapnia, leki zobojętniające sok żołądkowy oraz niektóre doustne produkty lecznicze stosowane w tym samym czasie prawdopodobnie zaburzają wchłanianie alendronianu. Z tego powodu pacjent musi odczekać co najmniej 30 minut po zażyciu alendronianu, a przed zażyciem jakiegokolwiek innego doustnego leku (patrz punkt 4.2 oraz 5.2).

Nie są spodziewane inne interakcje z lekami o znaczeniu klinicznym. Pewna liczba pacjentów w badaniach klinicznych otrzymywała estrogeny (dopochwowo, transdermalnie lub doustnie) w trakcie leczenia alendronianem. Nie stwierdzono działań niepożądanych związanych z ich jednoczesnym stosowaniem.

Należy zachować ostrożność w trakcie jednoczesnego stosowania alendronianu i NLPZ, ponieważ stosowanie NLPZ związane jest z podrażnieniem przewodu pokarmowego.

Mimo, że nie przeprowadzono specyficznych badań oceniających interakcje, w badaniach klinicznych stosowano alendronian z wieloma często zalecanymi lekami i nie obserwowano niekorzystnych klinicznie interakcji.

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

##### *Ciąża*

Alendronianu nie należy stosować w czasie ciąży. Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania alendronianu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu lub rozwój pourodzeniowy.

Alendronian podawany w czasie ciąży u szczurów wywoływał dystocję związaną z hipokalcemią (patrz punkt 5.3)

##### *Karmienie piersią*

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

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże niektóre działania niepożądane, które były zgłaszane w związku ze stosowaniem produktu Alendronic Acid Genoptim mogą u niektórych pacjentów wywierać negatywny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. (patrz punkt 4.8). Indywidualne odpowiedzi na produkt Alendronic Acid Genoptim mogą być różne (patrz punkt 4.8).

#### **4.8 Działania niepożądane**

W trwającym jeden rok badaniu obejmującym kobiety po menopauzie z osteoporozą, ogólne profile bezpieczeństwa kwasu alendronowego podawanego raz na tydzień w dawce 70 mg (n=519) oraz alendronianu w dawce 10 mg/dobę (n=370) były podobne.

W dwóch trzyletnich badaniach o praktycznie identycznym protokole obejmujących kobiety po menopauzie (alendronian w dawce 10 mg: n=196, placebo: n=397) ogólne profile bezpieczeństwa alendronianu w dawce 10 mg/dobę oraz placebo były podobne.

Działania niepożądane opisane przez badaczy jako możliwie, prawdopodobnie lub zdecydowanie związane z lekiem zamieszczono poniżej jeżeli wystąpiły u  $\geq 1\%$  w dowolnej leczonej grupie w badaniu trwającym jeden rok lub u  $\geq 1\%$  pacjentów leczonych alendronianem w dawce 10 mg/dobę, jeżeli ich częstość była większa niż w grupie otrzymującej placebo w badaniach trwających trzy lata:

	Badanie trwające 1 rok		Badania trwające 3 lata	
	Produkt Fosamax raz na tydzień w dawce 70 mg (n = 519) %	Alendronian 10 mg/dobę (n = 370) %	Alendronian 10 mg/dobę (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>				
- ból brzucha	3,7	3,0	6,6	4,8
- niestrawność	2,7	2,2	3,6	3,5
- regurgitacja kwaśną treścią	1,9	2,4	2,0	4,3
- nudności	1,9	2,4	3,6	4,0
- wzdęcie brzucha	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
- 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
- owrzodzenie przełyku	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe</i>				
- ból mięśniowo-szkieletowy (kości, mięśni lub stawów)	2,9	3,2	4,1	2,5
- skurcze mięśni	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>				
- ból głowy	0,4	0,3	2,6	1,5

Następujące działania niepożądane zgłaszano również w trakcie badań klinicznych i (lub) po dopuszczeniu do obrotu zgodnie z następującymi częstościami:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ),

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),

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

<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Rzadko: reakcje nadwrażliwości w tym pokrzywka i obrzęk naczyń ruchomy
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Rzadko: objawowa hipokalcemia, zwykle w związku z zaburzeniami predysponującymi do jej wystąpienia <sup>§</sup>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Często: ból głowy, zawroty głowy <sup>†</sup> Niezbyt często: zaburzenia smaku <sup>†</sup>
<b>Zaburzenia oka</b>	Niezbyt często: zaburzenia oka (zapalenie naczyńki, zapalenie twardówki, zapalenie błazki nadtwardówkowej)
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	Często: zawroty głowy <sup>†</sup>

<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	<p><i>Często:</i> ból brzucha, dyspepsja, zaparcia, biegunki, wzdęcia z oddawaniem gazów, owrzodzenie przełyku* dysfagia*, wzdęcie brzucha, regurgitacja kwaśną treścią</p> <p><i>Niezbyt często:</i> nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie przełyku*, nadżerki przełyku*, smoliste stolce<sup>†</sup></p> <p><i>Rzadko:</i> zwężenie przełyku*, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła*, owrzodzenia lub krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego<sup>§</sup></p>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	<p><i>Często:</i> łysienie<sup>†</sup>, świąd<sup>†</sup></p> <p><i>Niezbyt często:</i> wysypka, rumień.</p> <p><i>Rzadko:</i> wysypka z nadwrażliwością na światło, ostre reakcje skórne, w tym w tym zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella).<sup>‡</sup></p>
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	<p><i>Bardzo często:</i> bóle mięśniowo-szkieletowe (kostne, mięśniowe lub stawowe) czasem o ostrym przebiegu<sup>†§</sup></p> <p><i>Często:</i> obrzęk stawów<sup>†</sup></p> <p><i>Rzadko:</i> martwica kości szczęki<sup>‡§</sup>, złamania z przeciążenia części bliższej trzonu kości udowej<sup>⊥</sup></p>
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	<p><i>Często:</i> osłabienie<sup>†</sup>, obrzęk obwodowy<sup>†</sup></p> <p><i>Niezbyt często:</i> przemijające objawy tak jak w reakcji ostrej fazy (ból mięśni, złe samopoczucie oraz rzadko gorączka), zwykle w początkowej fazie leczenia.<sup>†</sup></p>
<p><sup>§</sup> patrz punkt 4.4</p> <p><sup>†</sup> częstość w badaniach klinicznych była podobna w grupie przyjmującej badany produkt oraz w grupie przyjmującej placebo.</p> <p>* patrz punkty 4.2 i 4.4.</p> <p><sup>‡</sup> działanie niepożądane zostało zidentyfikowane w ramach obserwacji po dopuszczeniu do obrotu. Częstość jako rzadka została ustalona na podstawie właściwych badań klinicznych</p> <p><sup>⊥</sup> działanie niepożądane zostało zidentyfikowane w ramach obserwacji po dopuszczeniu do obrotu.</p>	

#### 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 {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

#### 4.9 Przedawkowanie

Hipokalcemia, hipofosfatemia oraz działania niepożądane dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego, takie jak podrażnienie żołądka, zgaga, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka lub owrzodzenie mogą być skutkiem przedawkowania postaci doustnej.

Brak swoistych informacji dotyczących leczenia przedawkowania alendronianu. W celu związania alendronianu należy podać mleko lub leki zobojętniające sok żołądkowy. Z uwagi na ryzyko

podrażnienia przełyku nie należy wywoływać wymiotów, a pacjent powinien pozostawać w pozycji pionowej.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Bisfosfoniany stosowane w leczeniu chorób kości.

Kod ATC: M05B A04

Czynny składnik produktu leczniczego Alendronic Acid Genoptim, alendronian sodu trójwodny, jest bisfosfonianem, który hamuje resorpcję kości przez osteoklasty, nie wywołując bezpośredniego wpływu na tworzenie się kości. Badania przedkliniczne wykazały, że alendronian preferencyjnie wiąże się z miejscami aktywnej resorpcji. Aktywność osteoklastów ulega zahamowaniu, bez wpływu na rekrutację lub przyleganie osteoklastów. Jakość kości wytworzonej w trakcie leczenia alendronianem jest prawidłowa.

*Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej*

**Osteoporozę definiuje się jako chorobę, w której gęstość mineralna kości (ang. BMD) kręgow lub szyjki kości udowej 2,5 SD poniżej średniej wielkości w normalnej młodej populacji lub jako występowanie złamań wywołanych nadmierną łamliwością kości niezależnie od BMD.**

W trwającym jeden rok wielośrodkowym badaniu obejmującym kobiety po menopauzie z osteoporozą wykazano równoważność terapeutyczną leku kwasu alendronowego podawanego raz na tydzień w dawce 70 mg (n=519) oraz alendronianu w dawce 10 mg na dobę (n=370). Średnie zwiększenie się BMD kręgosłupa lędźwiowego po roku w porównaniu do wartości początkowej wynosiło 5,1% (95% CI: 4,8, 5,4%) w grupie otrzymującej 70 mg raz na tydzień oraz 5,4% (95% CI: 5,0, 5,8%) w grupie otrzymującej 10 mg na dobę. Średnie zwiększenie BMD wynosiło 2,3% oraz 2,9% dla szyjki kości udowej oraz 2,9% oraz 3,1% dla całej kości udowej odpowiednio w grupie otrzymującej 70 mg raz na tydzień oraz 10 mg raz na dobę. Również w innych miejscach szkieletu BMD zwiększyło się w podobnym zakresie w obu grupach terapeutycznych.

Wpływ alendronianu na masę kostną oraz częstość złamań u kobiet po menopauzie oceniano w dwóch początkowych badaniach skuteczności o podobnym projekcie (n=994) jak również w badaniu dotyczącym interwencji w złamaniach (Fracture Intervention Trial - FIT: n=6 459).

W początkowych badaniach skuteczności, średnia mineralna gęstość kości (BMD) zwiększyła się po 3 latach w grupie otrzymującej alendronian w dawce 10 mg/dobę w porównaniu z placebo o 8,8%, 5,9% oraz 7,8% odpowiednio w kręgach, szyjce kości udowej i krętarzu. Również BMD całego ciała zwiększyła się znamienne. Obserwowano 48% zmniejszenie (alendronian 3,2% vs. placebo 6,2%) odsetka pacjentów leczonych alendronianem, u których doszło do co najmniej jednego złamania kręgu, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W trwającym 2 lata przedłużeniu tych badań BMD kręgow i krętarza nadal się zwiększała, natomiast BMD całkowita i szyjki kości udowej pozostała na tym samym poziomie.

Badanie FIT obejmowało 2 badania z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w których podawano alendronian raz na dobę (5 mg na dobę przez 2 lata oraz 10 mg na dobę przez dodatkowo jeden rok lub dwa lata):

- FIT 1: Trzyletnie badanie obejmujące 2 027 z wyjściowo co najmniej jednym złamaniem (kompresyjnym) kręgu. W badaniu tym codziennie podawany alendronian zmniejszył częstość  $\geq 1$  nowego złamania kręgu o 47% (alendronian 7,9% vs. placebo 15,0%). Dodatkowo obserwowano statystycznie istotne zmniejszenie częstości występowania złamań szyjki kości udowej (1,1% vs. 2,2%, zmniejszenie o 51%).



• FIT 2: Czteroletnie badanie obejmujące 4 432 pacjentów z małą masą kostną, jednak wyjściowo bez złamań kręgow. W badaniu tym obserwowano znamienne różnicę w analizie podgrupy kobiet z osteoporozą (37% populacji światowej, która odpowiada powyższej definicji osteoporozy) w zakresie częstości występowania złamań biodra (alendronian 1,0% vs. placebo 2,2%, zmniejszenie o 56%) oraz w zakresie częstości występowania  $\geq 1$  złamania kręgu (2,9% vs. 5,8%, zmniejszenie o 50%).

#### *Wyniki badań laboratoryjnych*

W badaniach klinicznych obserwowano bezobjawowe, łagodne i przemijające zmniejszenie stężenia wapnia oraz fosforanów w surowicy u odpowiednio około 18 oraz 10 % pacjentów stosujących alendronian w dawce 10 mg/dobę w porównaniu z około 12 oraz 3% w grupie otrzymującej placebo. Jednak częstość zmniejszenia stężenia w surowicy wapnia do  $< 8,0$  mg/dl (2,0 mmol/l) oraz fosforanów do  $\leq 2,0$  mg/dl (0,65 mmol/l) były podobne w obu leczonych grupach.

*Dzieci i młodzież:* Badania dotyczące stosowania sodu alendronianu przeprowadzono u niewielkiej liczby pacjentów w wieku poniżej 18 lat z wrodzoną łamliwością kości. Wyniki są niewystarczające, aby podtrzymać jego stosowanie u dzieci i młodzieży z wrodzoną łamliwością.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### *Wchłanianie*

W porównaniu do wzorcowej dawki dożylniej, średnia dostępność biologiczna po doustnym podaniu alendronianu u kobiet wynosiła 0,64% dla dawek od 5 do 70 mg podawanych po nocnej przerwie w posiłkach i dwie godziny przed standaryzowanym śniadaniem. Dostępność biologiczna zmniejszyła się do szacunkowej wartości 0,46% oraz 0,39%, gdy alendronian podano godzinę lub pół godziny przed standaryzowanym śniadaniem. W badaniach dotyczących osteoporozy, alendronian wykazywał skuteczność gdy podawano go co najmniej 30 minut przed pierwszym posiłkiem lub napojem w danym dniu.

Dostępność biologiczna była natomiast znikoma, gdy alendronian podawano razem ze standaryzowanym śniadaniem lub do 2 godzin po nim. Jednoczesne podawanie alendronianu z kawą lub sokiem pomarańczowym zmniejszyło dostępność biologiczną o około 60%.

U zdrowych osób, doustny prednizon (20 mg trzy razy na dobę przez pięć dni) nie wywoływał klinicznie istotnej zmiany dostępności biologicznej po podaniu doustnym alendronianu (średnie zwiększenie od 20% do 44%).

### *Dystrybucja*

Badania u szczurów pokazują przemijającą dystrybucję alendronianu do tkanek miękkich po podaniu dożylnym w dawce 1 mg/kg, jednak następnie ulega on szybkiej redystrybucji do kości lub jest wydalany z moczem. Średnia objętość dystrybucji w stanie równowagi, z wyłączeniem kości, wynosi u człowieka co najmniej 28 litrów. Stężenia substancji czynnej w osoczu po doustnym podaniu terapeutycznych dawek są zbyt małe, aby można je wykryć analitycznie ( $< 5$  ng/ml). Wiązanie z białkami w osoczu człowieka wynosi około 78%.

### *Biotransformacja*

Nie ma dowodów, że alendronian metabolizowany jest u zwierząt lub u człowieka.

### *Wydalenie*

Po dożylnym podaniu jednej dawki alendronianu [ $^{14}$ C], około 50% radioizotopu wydalone było z moczem w ciągu 72 godzin, natomiast w kale obserwowano niewiele radioizotopu lub nie obserwowano go wcale. Po dożylnym podaniu dawki 10 mg, klirens nerkowy alendronianu wynosił 71 ml/min, a klirens całego ciała nie przekraczał 200 ml/min. Stężenie w osoczu zmniejszyło się o ponad 95% w ciągu sześciu godzin po podaniu dożylnym. Okres półtrwania w fazie eliminacji u człowieka szacuje się na ponad dziesięć lat, co odzwierciedla uwalnianie alendronianu ze szkieletu.

Alendronian nie jest wydalany za pośrednictwem układu transportu substancji kwaśnych lub zasadowych w nerce szczura, dlatego nie przewiduje się, aby wpływał na eliminację innych produktów leczniczych tą drogą u człowieka.

#### *Charakterystyka u pacjentów*

Badania przedkliniczne pokazują, że lek, który nie odłoży się w kości, ulega szybkiej eliminacji z moczem. Nie obserwowano wysycenia mechanizmów jego wychwytu w kościach po przewlekłym stosowaniu leku u zwierząt w kumulacyjnej dawce do 35 mg/kg dożylnie. Pomimo braku klinicznych informacji prawdopodobne jest, że podobnie jak u zwierząt wydalanie alendronianu przez nerki ulegnie zmniejszeniu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Z tego powodu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek można spodziewać się nieco większej kumulacji alendronianu w kościach (patrz 4.2 "Dawkowanie i sposób podawania").

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

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania u szczurów pokazują, że leczenie alendronianem w czasie ciąży związane było z dystocją u samic w trakcie porodu w następstwie hipokalcemii. W podaniach, po podaniu dużych dawek u szczurów wykazano niepełne kostnienie kości u płodów. Nie wiadomo, czy można to odnieść do człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Krospowidon (Typ A)  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

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

Blistery Al/Al.

Opakowania zawierające 2, 4, 8, 12 i 40 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

Synoptis Pharma Sp z o.o.  
ul. Krakowiaków 65  
02-255 Warszawa

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

Pozwolenie nr 15031

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

19 grudnia 2008 / 30 listopada 2011

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

03.2015