

---

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ostemax 70 comfort, 70 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 70 mg kwasu alendronowego (*Acidum alendronicum*) w postaci 91,36 mg alendronianu sodu trójwodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Każda tabletki zawiera 128,64 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Tabletki barwy białej, obustronnie wypukłe, o kształcie podłużnym.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie, w celu zmniejszenia ryzyka złamań, w tym złamań kompresyjnych trzonów kręgow i szyjki kości udowej.

Leczenie osteoporozy u mężczyzn w celu zapobiegania złamaniom kręgow i szyjki kości udowej.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

*Dorośli:*

Doustnie: 1 tabletki 70 mg raz w tygodniu.

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia indywidualnie u każdego pacjenta w oparciu o korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem produktu Ostemax 70 comfort, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

W celu zapewnienia odpowiedniego wchłaniania alendronianu:

Produkt należy przyjmować przynajmniej na pół godziny przed pierwszym posiłkiem, napojem, a także przyjęciem innych leków, popijając szklanką przegotowanej wody. Inne napoje (również woda mineralna), żywność i leki zmniejszają wchłanianie produktu (patrz punkt 4.5).

W celu ułatwienia przemieszczenia się tabletki do żołądka i zmniejszenia ryzyka wywołania miejscowych podrażnień w przełyku oraz działań niepożądanych należy przestrzegać następujących zaleceń (patrz punkt 4.4):

- Ostemax 70 comfort należy przyjmować rano, bezpośrednio po wstaniu z łóżka, popijając pełną szklanką przegotowanej wody (nie mniej niż 200 ml);
- tabletkę należy połykać tylko w całości, pacjent nie powinien tabletki żuć lub dopuścić do jej rozpuszczenia w jamie ustnej, ze względu na możliwość wystąpienia owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej i gardła;
- po połknięciu tabletki, pacjent nie powinien się kłaść przez co najmniej pół godziny, do czasu pierwszego posiłku, którego nie powinien spożyć wcześniej niż 30 minut po połknięciu tabletki;
- produktu leczniczego nie należy stosować wieczorem lub przed porannym wstaniem z łóżka.

---

Podczas leczenia należy spożywać odpowiednią ilość wapnia, a w razie niewystarczającej jego podaży w diecie, przyjmować dodatkowo preparaty wapnia i witaminy D (patrz punkt 4.4).

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

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

#### *Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (ang. GFR) wyższym niż 35 ml/min. Alendronianu nie zaleca się pacjentom ze zmniejszoną czynnością nerek, jeżeli GFR jest niższy niż 35 ml/min, z powodu braku danych.

#### *Stosowanie u dzieci i młodzieży*

Nie zaleca się stosowania alendronianu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności leczenia osteoporozy u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1).

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nieprawidłowości budowy przełyku oraz choroby przełyku powodujące opóźnienie jego opróżniania, takie jak zwężenie lub achalazja.

Niemożliwość utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej, przez co najmniej 30 minut.

Hipokalcemia.

Patrz również punkt 4.4.

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

Alendronian może powodować miejscowe podrażnienie błony śluzowej przełyku. Dlatego produkt powinien być ostrożnie stosowany u pacjentów z czynnymi chorobami górnego odcinka przewodu pokarmowego, jak dysfagia, choroby przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka i (lub) dwunastnicy, owrzodzenie przewodu pokarmowego lub u osób, u których wystąpiły w ostatnim roku ciężkie choroby przewodu pokarmowego takie jak choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, czynne krwawienie z przewodu pokarmowego, zabieg chirurgiczny dotyczący górnego odcinka przewodu pokarmowego z wyłączeniem plastyki odźwiernika (patrz punkt 4.3). U pacjentów z rozpoznanym przełykiem Barretta, lekarz przepisujący ten produkt powinien rozważyć korzyści i potencjalne ryzyko stosowania alendronianu indywidualnie u każdego pacjenta.

Pacjentom leczonym alendronianem należy zwrócić uwagę na wszelkie objawy, które mogą wskazywać na objawy niepożądane w obrębie przełyku, takie jak zapalenie, owrzodzenie lub nadżerki, czasami zwężenie przełyku. Niekiedy mogą mieć one ciężki przebieg i wymagać hospitalizacji. Pacjenci powinni przerwać leczenie produktem leczniczym i zwrócić się do lekarza w przypadku pojawienia się trudności lub bólu podczas przełykania, bólów zamostkowych oraz wystąpienia i nasilenia zgagi.

Ryzyko ciężkich działań niepożądanych w obrębie przełyku wydaje się większe u pacjentów, którzy nie stosują alendronianu zgodnie z zaleceniami i (lub) przyjmują go nadal mimo występowania

objawów wskazujących na podrażnienie przełyku. Należy przekazać pacjentowi wszystkie zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego, tak aby je zrozumiał (patrz punkt 4.2). Należy poinformować pacjenta, że nieprzestrzeganie zaleceń może zwiększać ryzyko występowania zaburzeń w obrębie przełyku.

Podczas przeprowadzonych badań klinicznych nie stwierdzono zwiększonego ryzyka występowania choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, jednakże po wprowadzeniu alendronianu do obrotu odnotowano nieliczne przypadki choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, niektóre o ciężkim przebiegu z powikłaniami.

U pacjentów z nowotworem otrzymujących głównie dożylnie bisfosfoniany odnotowano występowanie martwicy kości szczęki zwykle związanej z ekstrakcją zęba i (lub) miejscową infekcją (włącznie z zapaleniem szpiku). Wielu z tych pacjentów otrzymywało również chemioterapię i kortykosteroidy. Martwica kości szczęki występowała także u pacjentów z osteoporozą otrzymujących doustnie bisfosfoniany.

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.

Jeśli jest to możliwe tacy pacjenci podczas leczenia powinni unikać inwazyjnych zabiegów dentystycznych. U pacjentów, u których wystąpi martwica kości szczękowych po stosowaniu bisfosfonianów, dentystyczny zabieg operacyjny może pogorszyć istniejący stan. Brak jest dostępnych danych wskazujących czy zaprzestanie przyjmowania bisfosfonianów zmniejszy ryzyko wystąpienia martwicy kości szczękowych u pacjentów, którzy wymagają zabiegu dentystycznego. Należy ustalić plan leczenia dla każdego pacjenta z osobna 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.

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

U pacjentów przyjmujących bisfosfoniany odnotowano bóle kości, stawów i (lub) mięśni. Po wprowadzeniu bisfosfonianów do obrotu rzadko objawy te były ciężkie i (lub) powodowały niezdolność do poruszania (patrz punkt 4.8). Czas wystąpienia tych objawów był różny – od jednego dnia do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia. U wielu pacjentów objawy te ustępowały po zaprzestaniu leczenia. Może jednak nastąpić nawrót objawów kiedy leczenie alendronianem lub innymi bisfosfonianami zostanie wznowione.

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.

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano wystąpienie zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznego martwiczego oddzielania naskórka.

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

Nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z niewydolnością nerek, jeśli współczynnik filtracji kłębuszkowej jest mniejszy niż 35 ml/min (patrz punkt 4.2).

Należy uwzględnić również inne przyczyny osteoporozy poza niedoborem estrogenów i wiekiem.

Przed rozpoczęciem leczenia należy całkowicie wyrównać zaburzenia gospodarki wapniowej (patrz punkt 4.3). Należy wyleczyć również inne zaburzenia gospodarki mineralnej (takie jak niedobór witaminy D i niedoczynność przytarczyc). Podczas leczenia alendronianem pacjentów z tymi zaburzeniami, należy monitorować stężenie wapnia w surowicy oraz objawy hipokalcemii.

Podczas leczenia alendronianem może wystąpić niewielkie bezobjawowe zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w osoczu, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy, u których wchłanianie wapnia może być zmniejszone. Donoszono jednak o występowaniu hipokalcemii objawowej, niekiedy o ciężkim przebiegu, najczęściej u pacjentów predysponowanych (np. z niedoczynnością przytarczyc, niedoborem witaminy D, zespołem złego wchłaniania wapnia).

Podczas leczenia alendronianem (szczególnie ważne u pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy) konieczne jest zapewnienie odpowiedniej ilości wapnia i witaminy D.

#### Substancje pomocnicze

Ostemax 70 comfort zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

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

Istnieje prawdopodobieństwo, że jednoczesne przyjęcie preparatów wapnia (lub wody mineralnej), leków zobojętniających sok żołądkowy oraz niektórych innych leków stosowanych doustnie może zaburzać wchłanianie alendronianu. Dlatego po podaniu produktu należy odczekać co najmniej pół godziny zanim zostanie podany doustnie kolejny lek (patrz punkty 4.2 i 5.2).

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

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania alendronianu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi ze względu na ich drażniący wpływ na błonę śluzową przewodu pokarmowego.

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

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

##### Ciąża

Produktu nie należy stosować u kobiet w ciąży.

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania alendronianu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni szkodliwy wpływ alendronianu na przebieg ciąży, rozwój zarodka, płodu lub rozwój pourodzeniowy. Podawanie alendronianu ciężarnym szczurom było przyczyną utrudnienia porodu związanego z hipokalcemią (patrz punkt 5.3).

##### Karmienie piersią

Ze względu na brak odpowiednio kontrolowanych badań u kobiet karmiących piersią, produktu nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

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

Brak danych wskazujących na wpływ produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże pewne działania niepożądane, jakie obserwowano po przyjęciu alendronianu, mogą u niektórych pacjentów zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Indywidualne reakcje na produkt leczniczy mogą być różne (patrz punkt 4.8).

#### 4.8 Działania niepożądane

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

W dwóch badaniach trwających trzy lata, niemal identycznie zaplanowanych, w których uczestniczyły kobiety po menopauzie (alendronian n = 196, placebo n = 397), ogólne wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania alendronianu w dawce 10 mg na dobę i placebo były podobne.

Działania niepożądane zgłoszone przez przeprowadzających badania jako możliwe, prawdopodobnie lub zdecydowanie związane z substancją czynną zostały zaprezentowane poniżej, jeśli wystąpiły u  $\geq 1\%$  pacjentów w którejkolwiek z grup poddanych terapii w okresie rocznego badania lub u  $\geq 1\%$  pacjentów, którzy byli leczeni alendronianem 10 mg raz na dobę i z częstością większą niż pacjenci leczeni placebo w ciągu trzyletniej próby:

	badanie trwające jeden rok		badania trwające trzy lata	
	alendronian w dawce 70 mg raz na tydzień (n = 519) %	alendronian w dawce 10 mg na dobę (n = 370) %	alendronian w dawce 10 mg na dobę (n = 196) %	placebo (n = 397) %
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>				
ból brzucha	3,7	3,0	6,6	4,8

dyspepsja	2,7	2,2	3,6	3,5
zarzucanie treści pokarmowej do przełyku	1,9	2,4	2,0	4,3
nudności	1,9	2,4	3,6	4,0
wzdęcia	1,0	1,4	1,0	0,8
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
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 tkanki łącznej</i>				
ból mięśniowo-kostny (kości, mięśni lub stawów)	2,9	3,2	4,1	2,5
kurcze mięśni	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>				
ból głowy	0,4	0,3	2,6	1,5

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

[Bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )]

<b>Zaburzenia układu immunologicznego:</b>	<i>Rzadko:</i> reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</b>	<i>Rzadko:</i> objawowa hipokalcemia, często związana z czynnikami predysponującymi. §
<b>Zaburzenia układu nerwowego:</b>	<i>Często:</i> ból głowy, zawroty głowy † <i>Niezbyt często:</i> zaburzenia smaku †
<b>Zaburzenia oka:</b>	<i>Niezbyt często:</i> zapalenie struktur oka (zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki lub zapalenie nadtwardówki)
<b>Zaburzenia ucha i błędnika:</b>	<i>Często:</i> zawroty głowy †
<b>Zaburzenia żołądka i jelit:</b>	<i>Często:</i> ból brzucha, niestrawność, zaparcia, biegunka, wzdęcia z oddawaniem gazów, owrzodzenie przełyku*, zaburzenia połykania*, wzdęcia, zarzucanie treści żołądkowej do przełyku <i>Niezbyt często:</i> nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie przełyku*, nadżerki przełyku*, smoliste stolce † <i>Rzadko:</i> zwężenie przełyku*, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła*, perforacje, wrzody i krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego §
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</b>	<i>Często:</i> łysienie †, świąd † <i>Niezbyt często:</i> wysypka, rumień <i>Rzadko:</i> wysypka z nadwrażliwością na światło, ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka †

<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</b>	<i>Bardzo często:</i> bóle mięśniowo-szkieletowe (kości, mięśni lub stawów), czasami o ciężkim nasileniu†§ <i>Często:</i> obrzęk stawów† <i>Rzadko:</i> martwica kości szczęki‡§; nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane leków należących do klasy bisfosfonianów) <sup>⊥</sup> <i>Bardzo rzadko:</i> martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów).
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</b>	<i>Często:</i> osłabienie†, obrzęki obwodowe† <i>Niezbyt często:</i> przemijające objawy jak w reakcji ostrej fazy (bóle mięśniowe, złe samopoczucie i rzadko gorączka) są zazwyczaj związane z początkiem leczenia†
<p>§Patrz punkt 4.4 †Częstość obserwowana w badaniach klinicznych była zbliżona w grupie placebo i w grupie przyjmującej alendronian. *Patrz punkty 4.2 i 4.4 ‡To działanie niepożądane stwierdzono na podstawie obserwacji w okresie po wprowadzeniu alendronianu do obrotu. Rzadkie występowanie działania oszacowano w oparciu o wyniki stosownych badań klinicznych. ⊥ Zidentyfikowano po wprowadzeniu alendronianu 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  
Al. Jerozolimskie 181C  
02-222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

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

Brak informacji dotyczących specyficznego leczenia przedawkowania alendronianu. Należy podać mleko lub leki zobojętniające sok żołądkowy, w celu związania kwasu alendronowego. Ze względu na niebezpieczeństwo podrażnienia przełyku nie wolno wywoływać wymiotów, a pacjent powinien pozostawać w pozycji siedzącej lub stojącej.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki wpływające na budowę i mineralizację kości, bisfosfoniany.  
Kod ATC: M05BA04

Alendronian jest bisfosfonianem (syntetycznym analogiem pirofosforanów), wiążącym się z hydroksyapatytami kości. Alendronian preferencyjnie umiejscawia się w ogniskach resorpcji tkanki kostnej, zwłaszcza pod osteoklastami i hamuje osteoklastyczną resorpcję kości. Nie wywiera bezpośredniego działania na proces tworzenia kości. Ze względu na to, że tworzenie i resorpcja kości są ze sobą sprzężone, proces tworzenia jest również zredukowany, jednak w mniejszym stopniu niż resorpcja. Prowadzi to do stopniowego przyrostu masy kostnej. Podczas kontaktu z alendronianem następuje tworzenie prawidłowej tkanki kostnej z wbudowywaniem leku w macierz kości, w której jest farmakologicznie nieaktywny.

### **Leczenie osteoporozy**

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

Równoważność terapeutyczna alendronianu w postaci tabletek do stosowania jeden raz w tygodniu (n = 519) i alendronianu w dawce 10 mg na dobę (n = 370) została udowodniona w rocznym wielośrodkowym badaniu u kobiet po menopauzie i z osteoporozą. Średnie zwiększenie wartości BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa po upływie jednego roku wynosiło w stosunku do wartości wyjściowej 5,1% (4,8%, 5,4%; przedział ufności 95%) w grupie otrzymującej 70 mg jeden raz na tydzień i 5,4% (5,0%, 5,8%; przedział ufności 95%) w grupie otrzymującej 10 mg na dobę. Średnie zwiększenie wartości BMD w grupie otrzymującej dawkę 70 mg jeden raz na tydzień i w grupie otrzymującej dawkę 10 mg na dobę wynosiło 2,3% i 2,9% dla szyjki kości udowej oraz 2,9% i 3,1% dla całego biodra. W obydwu grupach terapeutycznych zwiększenie gęstości kości w innych częściach kośćca było również zbliżone.

Wpływ alendronianu na BMD i częstość występowania złamań u kobiet po menopauzie oceniano w dwóch wstępnych badaniach skuteczności o identycznym schemacie (n = 994) oraz w badaniu FIT (ang. *Fracture Intervention Trial*, n = 6459).

We wstępnych badaniach skuteczności zwiększenie wartości BMD po zastosowaniu alendronianu w dobowej dawce 10 mg w porównaniu z placebo po upływie trzech lat wynosiło 8,8%, 5,9% i 7,8% odpowiednio w kręgosłupie, szyjce kości udowej i krętarzu. Wartość BMD dla całego kośćca również zwiększyła się w sposób istotny. Spośród pacjentek leczonych alendronianem odsetek kobiet, u których wystąpiło jedno lub więcej złamań trzonów kręgowych, zmniejszył się o 48% (3,2% w grupie leczonej alendronianem i 6,2% w grupie placebo). W dwuletnich badaniach stanowiących przedłużenie tych badań wskaźnik BMD dla kręgosłupa i krętarza ulegał dalszemu zwiększeniu. Ponadto wartość BMD dla szyjki kości udowej i całego kośćca utrzymywała się na tym samym poziomie.

Badanie FIT obejmowało dwa badania kontrolowane placebo, w których alendronian był podawany codziennie (w dawce 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 co najmniej jednym przebyłym złamaniem (kompresyjnym) trzonów kręgowych przed rozpoczęciem badania. W tym badaniu alendronian podawany codziennie zmniejszał częstość występowania jednego lub więcej nowych złamań kręgowych o 47% (7,9% w grupie leczonej alendronianem w porównaniu z 15% w grupie otrzymującej placebo). Ponadto potwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie częstości występowania złamań szyjki kości udowej (1,1% w porównaniu z 2,2%; zmniejszenie o 51%).
- FIT 2: czteroletnie badanie z udziałem 4432 pacjentek z niską masą kostną, ale bez przebytych złamań w chwili rozpoczęcia badania. W tym badaniu analiza podgrup kobiet z osteoporozą (37% całkowitej populacji, która spełniała warunki definicji osteoporozy podane powyżej) wykazała znaczącą różnicę dotyczącą częstości występowania złamań okolicy stawu biodrowego (1% w grupie leczonej alendronianem w porównaniu z 2,2% w grupie placebo;

zmniejszenie o 56%) i częstości występowania jednego lub więcej nowych złamań trzonów kręgowych (2,9% w porównaniu z 5,8%; zmniejszenie o 50%).

### *Dzieci i młodzież*

Badania dotyczące stosowania alendronianu przeprowadzono u niewielkiej liczby pacjentów w wieku poniżej 18 lat z wrodzoną łamliwością kości. Wyniki są niewystarczające, aby stosować alendronian u dzieci i młodzieży z wrodzoną łamliwością kości.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

W stosunku do dawki dożylniej, średnia biodostępność alendronianu podawanego doustnie wynosiła u kobiet 0,64% dla dawek od 5 mg do 70 mg, podawanych po nocnej przerwie w posiłkach i na 2 godziny przed śniadaniem. Biodostępność uległa zmniejszeniu (o około 40%), jeśli alendronian był podawany na pół godziny lub godzinę przed śniadaniem.

W badaniach klinicznych alendronian był skuteczny po podaniu przynajmniej pół godziny wcześniej przed pierwszym posiłkiem lub płynem przyjętym w danym dniu.

Biodostępność jest bliska zeru w przypadku przyjmowania alendronianu podczas śniadania lub w czasie do 2 godzin po śniadaniu. Jednoczesne podawanie alendronianu z kawą lub sokiem pomarańczowym, zmniejszało jego biodostępność o około 60%.

### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym, z wyłączeniem kości, wynosi u ludzi co najmniej 28 litrów.

Badania na szczurach, którym podawano dawkę 1 mg/kg mc. wykazały, że alendronian rozmieszcza się przejściowo w tkankach miękkich, a stąd szybko ulega redystrybucji do kości lub jest wydalany w moczu.

Stężenia alendronianu w osoczu po podaniu doustnych dawek terapeutycznych są za małe, aby można było je oznaczyć (poniżej 5 ng/ml).

### Wiązanie z białkami

Alendronian wiąże się z białkami osocza w około 78%.

### Metabolizm

Brak danych wskazujących na metabolizm alendronianu u zwierząt i ludzi.

### Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dożylniej dawki alendronianu znakowanego izotopem węgla  $^{14}\text{C}$ , w ciągu 72 godzin zostało wydalone w moczu około 50% dawki radioaktywnej, natomiast z kałem stwierdzono małą aktywność lub brak aktywności promieniotwórczej.

Po podaniu pojedynczej dawki dożylniej 10 mg, klirens nerkowy alendronianu wynosił 71 ml/min, a klirens ogólnoustrojowy był większy niż 200 ml/min. W ciągu 6 godzin po podaniu dożylnym stężenie w osoczu zmniejszyło się o ponad 95%.

Okres półtrwania leku u ludzi wynosi prawdopodobnie około 10 lat, co wiąże się z uwalnianiem alendronianu z tkanki kostnej.

### Farmakokinetyka alendronianu u różnych grup pacjentów

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

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

#### Toksyczność

W badaniach toksyczności na zwierzętach głównymi organami docelowymi były nerki i przewód pokarmowy. W badaniach histologicznych działanie uszkodzające nerki obserwowano już po doustnych dawkach 2 mg/kg mc./dobę (10-krotna zalecana dawka) jako małe, gęsto rozrzucone ogniska zapalne, bez wpływu na czynność nerek.

Działanie toksyczne na przewód pokarmowy (obserwowane tylko u gryzoni), występowało po dawkach powyżej 2,5 mg/kg mc./dobę i związane było z bezpośrednim wpływem na błonę śluzową.

#### Działanie rakotwórcze

W badaniach na myszach, którym alendronian podawano doustnie w dawkach 1,3 i 10 mg/kg mc./dobę (samce) i w dawkach 1,2 i 5 mg/kg mc./dobę (samice) przez 92 tygodnie obserwowano zwiększenie występowania gruczolaków gruczołu Harderiana (gruczoły pozaoczdolowe nie występujące u ludzi). Dawki odpowiadają 0,12 do 1,2-krotnej maksymalnej dawce 40 mg stosowanej u ludzi (choroba Pageta) w przeliczeniu na powierzchnię ciała, mg/m<sup>2</sup>. Zależność u ludzi nie jest wyjaśniona.

W badaniach na szczurach, którym podawano dawki 1 i 3,75 mg/kg mc. przez 2 lata obserwowano wzrost występowania gruczolaków komórek okołopęcherzykowych (tarczycy). Dawki te odpowiadają 0,26 i 1-krotnej maksymalnej dawce 40 mg stosowanej u ludzi w przeliczeniu na powierzchnię ciała, mg/m<sup>2</sup>.

#### Działanie mutagenne

Alendronian nie wykazywał działania mutagennego w następujących testach *in vitro*: mikrobiologicznym z aktywacją lub bez aktywacji metabolicznej, na komórkach ssaków i wymywania zasad w hepatocytach szczurzych oraz *in vivo* w teście aberracji chromosomowej u myszy. W teście aberracji chromosomowej na komórkach jajników chomików chińskich, otrzymano niejednoznaczne wyniki.

#### Wpływ na płodność

W badaniach na szczurach obojga płci, którym podawano alendronian w dawkach do 5 mg/kg mc./dobę (1,3-krotna maksymalna (40 mg) dobową dawką stosowaną u ludzi w przeliczeniu na powierzchnię ciała, mg/m<sup>2</sup>) nie obserwowano wpływu na rozród.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Kroscarmeloza sodowa  
Magnezu stearynian  
Krzemionka koloidalna bezwodna.

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

3 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

---

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

4 tabletki w blistrze z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

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

Pozwolenie nr 10817

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.04.2004 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.09.2013 r.

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