

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alendronat-ratiopharm 70, 70 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 136 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

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

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie. Alendronat-ratiopharm 70 zmniejsza ryzyko występowania złamań kręgow i szyjki kości udowej.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania doustnego.

##### Dawkowanie

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 Alendronat-ratiopharm 70, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

##### Sposób podawania

*W celu zapewnienia odpowiedniego wchłaniania alendronianu*

Tabletki Alendronat-ratiopharm 70 należy przyjmować co najmniej 30 minut przed spożyciem pierwszego pożywienia, napoju lub przyjęciem innych produktów leczniczych, popijając zwykłą wodą. Inne napoje (w tym woda mineralna), pokarm i niektóre produkty lecznicze mogą prawdopodobnie zmniejszać wchłanianie alendronianu (patrz punkt 4.5).

*Aby ułatwić przemieszczenie się do żołądka i tym samym zmniejszyć ryzyko wystąpienia miejscowego podrażnienia przełyku i (lub) działań niepożądanych (patrz punkt 4.4)*

- Tabletki Alendronat-ratiopharm 70 należy połykać rano, zaraz po wstaniu z łóżka, popijając pełną szklanką wody (nie mniej niż 200 ml lub 7 uncji płynu);
- Pacjenci powinni połknąć tabletki Alendronat-ratiopharm 70 w całości;

- Pacjenci nie powinni kruszyć lub żuć tabletki lub przetrzymywać tabletki w jamie ustnej z powodu ryzyka wystąpienia owrzodzeń błony śluzowej jamy ustnej lub gardła;
- Pacjenci nie powinni kłaść się aż do spożycia pierwszego posiłku, który można spożyć co najmniej 30 minut po połknięciu tabletki;
- Pacjenci nie powinni kłaść się przez co najmniej 30 minut po przyjęciu tabletek Alendronat-ratiopharm 70;
- Tabletki Alendronat-ratiopharm 70 nie należy przyjmować przed położeniem się spać lub rano, przed wstaniem z łóżka.

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

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

W badaniach klinicznych nie stwierdzono związanych 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 zaburzeniami czynności nerek, u których wartość GFR jest mniejsza niż 35 ml/min ze względu na brak danych klinicznych.

#### *Dzieci i młodzież*

Stosowanie alendronianu sodu 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 ma danych klinicznych dotyczących stosowania Alendronat-ratiopharm 70 w leczeniu osteoporozy wywołanej glikokortykosteroidami.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nieprawidłowości budowy przełyku oraz inne czynniki powodujące opóźnienie jego opróżniania, takie jak zwężenie lub achalazja.
- Niemożność utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej, przez co najmniej 30 minut.
- Nadwrażliwość na alendronian lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hipokalcemia.
- Patrz również 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 zaostrzenia choroby podstawowej należy zachować ostrożność podczas stosowania alendronianu u pacjentów z czynnymi chorobami górnego odcinka przewodu pokarmowego, takimi jak trudności w połykaniu, choroby przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka lub dwunastnicy, choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, bądź w przypadku niedawno przebytych (w ciągu ostatniego roku) ciężkich chorób przewodu pokarmowego, takich jak owrzodzenie żołądka lub czynne krwawienie lub zabieg chirurgiczny w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego z wyjątkiem plastyki wpustu żołądka (patrz punkt 4.3). U pacjentów, u których stwierdzono przełyk Barretta lekarz powinien rozważyć korzyści i możliwe ryzyko z zastosowania alendronianu na podstawie indywidualnej oceny pacjenta.

Działania niepożądane w obrębie przełyku (czasami ciężkie i wymagające leczenia szpitalnego) takie jak: zapalenie, owrzodzenia i nadżerki, rzadko 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 i 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 lub ból zamostkowy, 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 wskazujących na podrażnienie 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). Należy poinformować pacjenta, że nieprzebrnięcie zaleceń może zwiększać ryzyko występowania zaburzeń w obrębie przełyku.

Oprócz tego, że nie obserwowano zwiększenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych podczas szeroko zakrojonych badań klinicznych, po wprowadzeniu alendronianu do sprzedaży donoszono o rzadkich przypadkach owrzodzeń żołądka i dwunastnicy, czasami ciężkich i przebiegających z powikłaniami.

U pacjentów z rakiem leczonych według schematów obejmujących przede wszystkim dożylnie podawane bisfosfoniany obserwowano przypadki martwicy kości szczęki, wiąże się to zwykle z ekstrakcjami zębów i (lub) miejscowymi zakażeniami (w tym z zapaleniem szpiku). U wielu spośród tych pacjentów stosowano również chemioterapię i kortykosteroidy. Notowano także przypadki martwicy kości szczęki 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 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.

U pacjentów z niewłaściwą higieną jamy ustnej należy przed rozpoczęciem leczenia doustnymi bisfosfonianami rozważyć przeprowadzenie badania stomatologicznego i wykonanie odpowiednich zabiegów stomatologicznych o charakterze zapobiegawczym.

Jeżeli to jest możliwe, u tych pacjentów w czasie leczenia należy unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. U pacjentów, u których w czasie leczenia bisfosfonianami rozwinie się martwica kości szczęki, zabiegi stomatologiczne mogą zaostrzyć przebieg choroby. Nie ma wystarczających danych, by ocenić, czy odstawienie bisfosfonianów u pacjentów wymagających zabiegów stomatologicznych zmniejsza ryzyko martwicy kości szczęki.

Lekarz prowadzący powinien dokonać oceny klinicznej, aby 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 stomatologiczne oraz informowania o wszelkich objawach dotyczących jamy ustnej, takich jak ruchomy ząb, ból czy obrzęk.

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 przemijały po zaprzestaniu leczenia. W podgrupie pacjentów następował nawrót objawów po ponownym podaniu 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 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.

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka.

Pacjentów należy pouczyć, że jeżeli zapomną przyjąć dawkę produktu leczniczego Alendronat-ratiopharm 70, należy przyjąć jedną tabletkę następnego dnia, rano. Pacjentom nie wolno przyjmować dwóch tabletek tego samego dnia, lecz powinni powrócić do przyjmowania jednej tabletki raz na tydzień, tak jak w oryginalnym schemacie dawkowania, w wybranym przez nich dniu.

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

Należy rozważyć inne przyczyny osteoporozy poza niedoborem estrogenów i starzeniem.

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. U tych pacjentów, stężenie wapnia w surowicy krwi i objawy hipokalcemii należy ściśle monitorować podczas leczenia produktem Alendronat-ratiopharm 70.

W związku z pozytywnym działaniem klinicznym alendronianu, jak zwiększenie mineralizacji kości, może wystąpić zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy w szczególności u pacjentów stosujących glikokortykosteroidy u których może być zmniejszone wchłanianie wapnia. Występuje ono zazwyczaj w niewielkim nasileniu i przebiega bezobjawowo. Jednakże, w rzadkich przypadkach donoszono o wystąpieniu objawowej hipokalcemii, bardzo rzadko o ciężkim przebiegu i często obserwowaną u pacjentów z czynnikami predysponującymi (jak na przykład: niedoczynność przytarczyc, niedobór witaminy D i zaburzenia wchłaniania wapnia).

Dlatego szczególnie ważne jest upewnienie się, że pacjenci stosujący glikokortykosteroidy przyjmują odpowiednią ilość wapnia i witaminy D.

*Substancje pomocnicze*

Ten produkt leczniczy 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 lub napoje (w tym woda mineralna), preparaty wapnia, leki zobojętniające kwas żołądkowy oraz niektóre produkty lecznicze doustne prawdopodobnie mogą zaburzać wchłanianie alendronianu. Dlatego pacjenci muszą odczekać, co najmniej 30 minut po przyjęciu alendronianu, zanim zastosują jakikolwiek inny produkt leczniczy doustny (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Żadne inne interakcje z produktami leczniczymi o istotnym znaczeniu klinicznym nie są spodziewane. 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 zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania alendronianu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) które mogą powodować zaburzenia żołądka i jelit.

Chociaż 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 niepożądanych interakcji.

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

##### *Ciąża*

Nie należy stosować alendronianu podczas ciąży. Są niewystarczające dane dotyczące stosowania alendronianu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego wpływu w odniesieniu do ciąży, rozwoju zarodka lub płodu oraz rozwoju poporodowego. Alendronian podany w czasie ciąży szczurom powodował związane z hipokalcemią zaburzenia przebiegu porodu (patrz punkt 5.3).

##### *Karmienie piersią*

Nie wiadomo, czy alendronian jest wydzielany z mlekiem kobiet karmiących. Alendronianu nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże niektóre działania niepożądane wywołane przez Alendronat-ratiopharm 70 mogą wpływać na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Indywidualna reakcja pacjenta na Alendronat-ratiopharm 70 może być różna (patrz punkt 4.8).

#### **4.8 Działania niepożądane**

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

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

Działania niepożądane, opisywane przez badaczy jako możliwe, prawdopodobne 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 u  $\geq 1\%$  pacjentów leczonych alendronianem w dawce 10 mg/na dobę i z większą częstością niż u pacjentów otrzymujących placebo w badaniach trzyletnich.

|                                                              | <i>Badanie roczne</i>                                                      |                                                        | <i>Badania trzyletnie</i>                              |                                  |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------|
|                                                              | <i>alendronian<br/>raz na tydzień<br/>70 mg tabletki<br/>(n=519)<br/>%</i> | <i>alendronian<br/>10 mg/na dobę<br/>(n=370)<br/>%</i> | <i>alendronian<br/>10 mg/na dobę<br/>(n=196)<br/>%</i> | <i>Placebo<br/>(n=397)<br/>%</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<br>do przełyku                     | 1,9                                                                        | 2,4                                                    | 2,0                                                    | 4,3                              |
| Nudności                                                     | 1,9                                                                        | 2,4                                                    | 3,6                                                    | 4,0                              |
| Wzdęcie                                                      | 1,0                                                                        | 1,4                                                    | 1,0                                                    | 0,8                              |
| Zaparcia                                                     | 0,8                                                                        | 1,6                                                    | 3,1                                                    | 1,8                              |
| Biegunka                                                     | 0,6                                                                        | 0,5                                                    | 3,1                                                    | 1,8                              |
| Trudności w połykaniu                                        | 0,4                                                                        | 0,5                                                    | 1,0                                                    | 0,0                              |
| Oddawanie gazów                                              | 0,4                                                                        | 1,6                                                    | 2,6                                                    | 0,5                              |
| Zapalenie błony śluzowej<br>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-<br>szkieletowe (kości, mięśni<br>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:

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 ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

|                                                    |                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i></b>  | <i>Rzadko:</i> reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy                                              |
| <b><i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i></b> | <i>Rzadko:</i> objawowa hipokalcemia, często związana z czynnikami predysponującymi <sup>§</sup>                             |
| <b><i>Zaburzenia układu nerwowego:</i></b>         | <i>Często:</i> ból głowy, zawroty głowy†<br><i>Niezbyt często:</i> zaburzenia smaku†                                         |
| <b><i>Zaburzenia oka:</i></b>                      | <i>Niezbyt często:</i> zapalenie struktur oka (zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki, zapalenie nadtwardówki) |
| <b><i>Zaburzenia ucha i błędnika:</i></b>          | <i>Często:</i> zawroty głowy pochodzenia                                                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | błędnikowego <sup>†</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p><i>Często:</i> ból brzucha, niestrawność, zaparcia, biegunka, wiatry, owrzodzenie przełyku*, zaburzenia połykania*, wzdęcia, zarzucanie kwasu żołądkowego</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*, perforacje, choroba wrzodowa i krwawienia 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, ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka<sup>†</sup></p>                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p><i>Bardzo często:</i> bóle mięśniowo-szkieletowe (kości, mięśni lub stawów), czasami o ciężkim nasileniu<sup>†§</sup></p> <p><i>Często:</i> obrzęk stawów<sup>†</sup></p> <p><i>Rzadko:</i> martwica kości szczęki<sup>†§</sup>, nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane leków należących do klasy <sup>⊥</sup> bisfosfonianów)</p>                                                                                                                                        |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p><i>Często:</i> osłabienie<sup>†</sup>, obrzęki obwodowe<sup>†</sup></p> <p><i>Niezbyt często:</i> przemijające objawy w reakcji ostrej fazy (bóle mięśniowe, złe samopoczucie i rzadko gorączka) są zazwyczaj związane z początkiem leczenia<sup>†</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p><sup>§</sup> Patrz punkt 4.4</p> <p><sup>†</sup> Częstość obserwowana w badaniach klinicznych była zbliżona w grupie placebo i w grupie przyjmującej lek</p> <p>* Patrz punkty 4.2 i 4.4</p> <p><sup>‡</sup> 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.</p> <p>Zidentyfikowane po wprowadzeniu leku do obrotu</p> <p><sup>⊥</sup></p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

#### 4.9. Przedawkowanie

Hipokalcemia, hipofosfatemia i działania niepożądane w obrębie przewodu pokarmowego, takie jak: zaburzenia żołądkowe, zgaga, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka lub 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 w pełni 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 Alendronat-ratiopharm 70 tabletki, trójwodny alendronian sodu, 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 niezmienione. Tkanka kostna wytworzona podczas leczenia alendronianem ma prawidłową budowę.

*Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej*

**Osteoporozę definiuje się na podstawie gęstości mineralnej kości (ang. BMD) udowej 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 terapeutyczna alendronianu w postaci tabletek stosowanych raz w tygodniu (n=519) i alendronianu stosowanego w dawce 10 mg/na dobę (n=370) została udowodniona w rocznym badaniu wieloośrodkowym 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 wynosił 5,1% (95% przedział ufności: 4,8% - 5,4%) w grupie otrzymującej 70 mg produktu leczniczego raz na tydzień i 5,4% (95% przedział ufności: 5,0% - 5,8%) w grupie otrzymującej 10 mg alendronianu na dobę. Średnie zwiększenie wartości BMD w grupie otrzymującej 70 mg alendronianu raz na tydzień oraz w grupie otrzymującej 10 mg alendronianu raz na dobę wynosił 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*” (ang. FIT: n=6459).

We wstępnych badaniach skuteczności zwiększenie BMD pod wpływem alendronianu stosowanego w dawce 10 mg/na dobę w stosunku do placebo, po trzech latach, wynosiło 8,8%, 5,9% i 7,8%, odpowiednio 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 przebytym, co najmniej jednym złamaniem kręgow zmniejszył się o 48% (alendronian 3,2% w porównaniu z placebo 6,2%). Podczas 2-letnich 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 przebytym, co najmniej jednym złamaniem (kompresyjnym) kręgow przed rozpoczęciem badania. W tym badaniu alendronian

stosowany codziennie zmniejszał częstość występowania  $\geq 1$  nowych złamań kręgow o 47% (alendronian 7,9% w porównaniu z placebo 15,0%). 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 1,0% w porównaniu z placebo 2,2%, zmniejszenie o 56%) i  $\geq 1$  złamań kręgow (2,9% w stosunku do 5,8%, zmniejszenie o 50%).

#### *Dzieci i młodzież*

Alendronian sodu był badany na małej grupie pacjentów z wrodzoną łamliwością kości (*osteogenesis imperfecta*) w wieku poniżej 18 lat. Badania są niewystarczające aby można było stosować alendronian u dzieci i młodzieży z wrodzoną łamliwością kości.

## **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 do około 0,46% i 0,39%, gdy alendronian podawano godzinę lub pół godziny przed standardowym śniadaniem. W badaniach dotyczących leczenia osteoporozy alendronian był skuteczny, gdy 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 dwie godziny po standardowym śniadaniu. Jednoczesne podanie alendronianu z kawą lub sokiem pomarańczowym powodowało zmniejszenie jego dostępności biologicznej o około 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 w przedziale od 20% do 44%).

### *Dystrybucja*

Badania u szczurów wykazały, że alendronian podany dożylnie w dawce 1 mg/kg 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 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 ludzi.

### *Eliminacja*

Po dożylnym podaniu pojedynczej dawki alendronianu znakowanego izotopem węgla  $^{14}\text{C}$ , 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 alendronianu 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. 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 przenośników kwasów ani zasad w nerkach szczura i dlatego uważa się, że nie wpływa on na proces wydalania innych produktów leczniczych zachodzący przy udziale tych układów przenośnikowych u ludzi.

### *Szczególne grupy pacjentów*

Badania przedkliniczne wykazują, że preparat niezwiązany w kościach ulega szybkiemu wydaleniu w moczu. U zwierząt po długotrwałym stosowaniu dożylnym produktu leczniczego do łącznej dawki 35 mg/kg nie stwierdzono wysycenia wychwytu 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 szczególnych 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 nie jest znane.

## **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**

2 lata

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań są wprowadzone do sprzedaży.

W Polsce do sprzedaży dopuszczone są opakowania zawierające 4 lub 12 tabletek.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Niemcy

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

Pozwolenie nr 12023

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

11.01.2006 r.

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

grudzień 2012r.