

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Код Reg. № ..... Разрешение № ..... Одобрение № .....	20140255 18450, 17-02-2014

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Алендронова киселина Ауробиндо 70 mg таблетки  
Alendronic acid Aurobindo 70 mg tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 70 mg алендронова киселина (alendronic acid) (еквивалент на 91,363 mg натриев алендронат трихидрат (sodium alendronate trihydrate)).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели до почти бели, овални, двойноизпъкнали необвити таблетки с вдълбнато релефно изображение „F“ от едната страна и „21“ от другата страна. Размерът е 12.8 mm X 7.0 mm.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на постменопаузна остеопороза.

Алендронова киселина Ауробиндо намалява риска от вертебрални и бедрени фрактури.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчваната доза е 70 mg една таблетка един път седмично.

Оптималната продължителност на лечението на остеопороза с бифосфонати не е установена. Необходимостта от продължаване на лечението трябва периодично да се преоценява въз основа на ползите и потенциалните рискове от прилагането на алендронова киселина при всеки отделен пациент, особено след 5 или повече години на употреба.

*За да се осигури адекватно абсорбиране на алендронат:*

Алендронова киселина Ауробиндо трябва да се приема само с вода (не минерална вода) не по-малко от 30 минути преди първото приемане на храна, течности или лекарствен продукт (включително антиациди, калциеви добавки и витамини) за деня. Съществува вероятност останалите течности (включително минерална вода), храни и някои лекарствени продукти да редуцират абсорбцията на алендронат (вж. точка 4.5).

Инструкциите по-долу трябва да се следват в указания ред, за да се сведе до минимум риска от дразнене на хранопровода и съпровождащите го нежелани реакции (вж. точка 4.4):

- Алендронова киселина Ауробиндо трябва да се приема сутрин, след ставане от сън, с пълна чаша вода (не по-малко от 200 ml).
  - Пациентите трябва да погълнат таблетката Алендронова киселина Ауробиндо.
- Пациентите не трябва да чупят или дъвчат таблетката или да я оставят да се разтвори в устата им, поради възможността да се получат улцерации на хранопровода.



- Пациентите не трябва да лягат след взимане на таблетката до първото хранене, което трябва да бъде най-малко 30 минути след поглъщането.
- Пациентите не трябва да лягат поне 30 минути след приемане на Алендронова киселина Ауробиндо.
- Алендронова киселина Ауробиндо не трябва да се взема преди лягане или преди ставане от сън.

Пациентите следва да получават допълнително калций, ако приемът от храната е неадекватен (вж. точка 4.4).

**Популация в старческа възраст:** По време на клиничните проучвания не е забелязана обусловена от възрастта разлика в профилите на ефективност или безопасност на алендронат. Поради това не се налага корекция на дозата при приложение в старческа възраст.

**Бъбречно увреждане:** Поради липса на клиничен опит алендронова киселина не се препоръчва при пациенти с бъбречно увреждане, при които скоростта на гломерулна филтрация (СГФ) е под 35 ml/min. Не се налага коригиране на дозата при пациенти със СГФ над 35 ml/min.

**Педиатрична популация:** Безопасността и ефикасността на алендронова киселина при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Алендронова киселина не трябва да се използва при деца на възраст под 18 години, тъй като няма налични данни (вж. точка 5.1).

Алендронова киселина Ауробиндо 70 mg не е изследван при лечение на глюокортикоидно предизвикана остеопороза.

#### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Аномалии на хранопровода и други фактори, които забавят изпразването на хранопровода, като стриктури или ахалазия.
- Невъзможност пациентът да остане в седнало или изправено положение в продължение поне на 30 минути.
- Хипокалциемия
- вж. точка 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Алендронат може да предизвика локално дразнене на лигавицата в горната част на храносмилателния тракт. Тъй като съществува опасност от влошаване на съществуващо заболяване, трябва да се подхожда внимателно, когато алендронат се прилага на пациенти с активни проблеми в горната част на храносмилателния тракт, като дисфагия, езофагеални заболявания, гастрит, дуоденит, язви, или с анамнестични данни за прекарано наскоро (в рамките на предходната година) тежко stomашно-чревно заболяване като пептична язва или активно гастроинтестинално кървене, или хирургическа интервенция на горната част на храносмилателния тракт различна от пилоропластика (вж. точка 4.3). При пациенти с известен хранопровод на Barrett, предписващите трябва да обмислят ползите и потенциалните рискове от алендроната въз основа на състоянието на отделния пациент.

Езофагеални реакции (понякога тежки и налагачи хоспитализация), като езофагит, езофагеални язви и езофагеални ерозии, рядко последвани от езофагеална стриктура, съобщавани при пациенти лекувани с алендронат. Поради това лекарите трябва да бъдат с повишено внимание по отношение на всяка проява или симптом, характерни за езофагит.



езофагеална реакция, а пациентите трябва да бъдат инструктирани да прекратят лечението с алендронат и да потърсят медицинска помощ, при поява на симптоми на езофагеално дразнене като дисфагия, болка при прегълъщане или ретростернална болка, новопоявили се или влошаващи се киселини.

Има тенденция рисъкът от тежки езофагеални нежелани реакции да бъде по-голям при пациенти, които не приемат правилно алендронат и/или които продължават да приемат алендронат след появата на симптоми предполагащи езофагеално дразнене. Много е важно пълните инструкции за начина на приемане да бъдат предоставени на пациента и да бъдат разбрани от него (вж. точка 4.2). Пациентите следва да бъдат информирани, че ако не спазват тези инструкции могат да повишат за себе си риска от езофагеални проблеми.

Независимо от това, че по време на обстойните клинични изпитвания с алендронат не се наблюдава повишен риск, съществуват редки (пост-маркетингови) съобщения за стомашни или дуоденални язви, някои от тях тежки и с усложнения.

При пациенти с карцином, получаващи схеми на лечение, включително предимно венозно прилагани бифосфонати, има съобщения за остеонекроза на челюстта, обикновено свързана с изваждане на зъб и/или локална инфекция (включително остеомиелит). Много от тези пациенти са получавали също химиотерапия и кортикоステроиди. Остеонекроза на челюстта се наблюдава и при пациенти с остеопороза, получаващи перорални бифосфонати.

Трябва да се имат предвид следните рискови фактори, когато се оценява индивидуалният рисък за развитие на остеонекроза на челюстта:

- сила на действие на бифосфоната (най-висок за золедронова киселина), път на въвеждане (вж. по-горе) и кумулативна доза
- Съпътстващи рискови фактори включващи карцином, химиотерапия, радиотерапия, кортикостероиди, пушение
- анамнеза за дентално заболяване, лоша устна хигиена, заболяване на пародонта, инвазивни дентални процедури и лошо прилягащи протези.

Преди започване на лечение с бифосфонати при пациенти с лош зъбен статус трябва да се обмисли провеждане на преглед на зъбите с подходящи превантивни стоматологични мерки.

Докато провеждат лечение, тези пациенти трябва да избягват инвазивни дентални процедури, ако това е възможно. При пациенти, които развиват остеонекроза на челюстта докато провеждат бифосфонатно лечение, денталната хирургия може да обостри състоянието. Няма данни за пациенти, при които се налага провеждането на дентални процедури, на основата на които да се прави предположение доколко преустановяването на лечение с бифосфонати би намалило риска от остеонекроза на челюстта. Клиничната оценка на лекуващия лекар трябва да бъде водеща за изготвяне на плана на лечение за всеки пациент, въз основа на индивидуалната оценка на съотношението полза/рисък.

По време на лечението с бифосфонати, всички пациенти трябва да се настърчават да поддържат добра устна хигиена, да се подлагат на профилактични прегледи и да съобщават за всички орални симптоми като разклащащане на зъбите, болка или подуване.

#### Атипични фрактури на фемура

Има съобщения за атипични субтромантерни и диафизни фрактури на феморалната кост при терапия с бифосфонати, предимно при пациенти, които са на продължително лечение за остеопороза. Тези напречни или полегати по конфигурация фрактури може да се намират навсякъде по дължината на фемура – от непосредствено под малкия трохантер до топката.



супракондиларното разширение. Тези фрактури възникват след минимална травма или липса на травма и някои пациенти получават болка в бедрото или слабините, често наподобяваща болката характерна за стрес фрактури, седмици до месеци преди появата на пълна фрактура на феморалната кост. Фрактурите често са билатерални; поради това при пациенти лекувани с бифосфонати, които са получили фрактура на тялото на феморалната кост трябва да се изследва контраполатералния фемур. Съобщава се също за трудно заздравяване на тези фрактури. Трябва да се помисли за прекратяване на терапията с бифосфонати при пациенти със съмнение за атипична фрактура на фемура, докато продължава изследването на пациента, като се има предвид индивидуалната оценка на съотношението полза/рисък.

По време на лечение с бифосфонати пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всяка болка в бедрото, газобедрената става или слабините и всеки пациент с такива симптоми трябва да се преглежда за непълна фрактура на фемура.

При пациенти приемали бифосфонати се съобщава за костни, ставни и/или мускулни болки. В постмаркетинговия период тези симптоми рядко са били тежки и/или водещи до ограничаване на жизнеспособността (вж. точка 4.8).

Времето до поява на симптомите варира от един ден до няколко месеца след започване на лечението. При повечето пациенти преустановяването на лечението води до облекчаване на симптоматиката. При част от тях симптомите се появяват отново при възобновяване приема на същия лекарствен продукт или друг бифосфонат.

Пациентите следва да бъдат инструктирани, че ако пропуснат една доза Алендронова киселина Ауробиндо трябва да вземат една таблетка на сутринта след като си спомнят. Не трябва да вземат две таблетки в един и същ ден, а да се върнат към приемането на една таблетка седмично, в деня първоначално определен в тяхната схема на лечение.

В пост-маркетинговия опит, е имало редки съобщения за тежки кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Алендронова киселина не се препоръчва при пациенти с бъбречно увреждане, при които СГФ е под 35 ml/min (вж. точка 4.2).

Трябва да се имат предвид причини за остеопороза, различни от естрогенен дефицит и процеса на стареене.

Преди да започне лечение с Алендронова киселина следва да бъде коригирана хипокалциемията (вж. точка 4.3).

Останалите смущения на минералната обмяна (като дефицит на витамин D и хипопаратиреоидизъм) също трябва да бъдат ефективно лечение. При пациенти с подобни състояния при лечение с Алендронова киселина трябва да се следи серумния калций и симптомите на хипокалциемия.

Поради положителния ефект на алендронат по отношение повишаване костната минерализация, може да се получи понижение на серумния калций и фосфор, особено при пациенти приемащи глюкокортикоиди, при които може да се понижи абсорбцията на калций. Тези понижения са обикновено малки и протичат асимптоматично. В същото време има единични съобщения за симптоматична хипокалциемия, понякога протичаща тежко и често при пациенти с предразполагащи към това състояния (напр. хипопаратиреоидизъм, витамин D дефицит и нарушенна абсорбция на калций). Особено важно е да се осигури адекватен прием на калций и витамин D при пациенти, получаващи глюкокортикоиди.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Ако се приема едновременно с храна и течности (включително минерална вода), калциеви добавки, антиациди и някои перорални лекарствени продукти, абсорбцията на алендронат се променя. Поради това пациентите трябва да изчакат поне 30 минути след приемане на алендронат, преди да вземат някакъв друг лекарствен продукт (вж. точки 4.2 и 5.2).

Не се очакват други взаимодействия с лекарствени продукти от клинично значение. Определен брой пациенти в клиничните изпитвания са получавали естроген (интравагинално, трансдермално или перорално) докато са приемали алендронат. Не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции в резултат на едновременното използване.

Тъй като употребата на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) е свързана с гастроинтестинално дразнене, необходимо е повишено внимание при едновременно прилагане с алендронат.

Макар че не са провеждани специфични проучвания върху взаимодействията, по време на клиничните изпитвания алендронат е приложен заедно с най-различни, често предписвани лекарствени продукти без данни за клинични нежелани взаимодействия.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Няма адекватни данни за прилагането на Алендронова киселина Ауробиндо при бременни жени. Проучванията с алендронат при животни не показват съществуване на директен увреждащ ефект по отношение на бременност, развитие на ембриона/плода или послеродовото развитие. Прилагането на алендронат на бременни пътхове е причинило дистокия, свързана с хипокалциемия (вж. точка 5.3).

##### Кърмене

Не е известно дали алендронат се ескретира в майчиното мляко. Холекалциферол и някои от неговите активни метаболити преминават в майчиното мляко.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не се провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, определени нежелани реакции, които са били докладвани с Алендронова киселина Ауробиндо, могат да повлият на способността на някои пациенти за шофиране или работа с машини. Индивидуалните отговори към Алендронова киселина Ауробиндо могат да варират. (Вж. точка 4.8).

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

В едногодишно проучване при жени след менопауза с остеопороза цялостният профил на безопасност на натриев алендронат (алендронова киселина) веднъж седмично, 70 mg (n = 519) и алендронат 10 mg / ден (n = 370) са били сходни.

В две тригодишни проучвания на почти идентичен дизайн, в пост-жени в менопауза (алендронат 10 mg: n = 196, плацебо: n = 397) общите профили на безопасност на алендронат 10 mg / ден и плацебо са били сходни.

Нежеланите реакции съобщавани от изследователите като възможно, вероятно или определено свързани с наркотици, са представени по-долу, ако това се е случило при  $\geq 1\%$  в двете групи на лечение в проучването една година, или при  $\geq 1\%$  от пациентите, лекувани с алендронат 10 mg / ден и по-голяма честота, отколкото при пациентите, третирани с плацебо в проучванията за три години:

	Едногодишно проучване	Тригодишно проучване
--	-----------------------	----------------------



	алендронова киселина 70 mg (n = 519) %	алендронова киселина 10 mg /ден (n = 370) %	алендронова киселина 10 mg /ден (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
<b>Стомашно-чревни нарушения:</b>				
коремна болка	3,7	3,0	6,6	4,8
диспепсия	2,7	2,2	3,6	3,5
регургитация на стомашна киселина	1,9	2,4	2,0	4,3
гадене	1,9	2,4	3,6	4,0
подуване на корема	1,0	1,4	1,0	0,8
запек	0,8	1,6	3,1	1,8
диария	0,6	0,5	3,1	1,8
дисфагия	0,4	0,5	1,0	0,0
флатуленция	0,4	1,6	2,6	0,5
гастрит	0,2	1,1	0,5	1,3
стомашна язва	0,0	1,1	0,0	0,0
езофагеална язва	0,0	0,0	1,5	0,0
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан и костна:</b>	2,9	3,2	4,1	2,5
мускулно-скелетна (костна, мускулна или ставна) болка				
мускулна крампи	0,2	1,1	0,0	1,0
<b>Нарушения на нервната система</b>	0,4	0,3	2,6	1,5
главоболие				

Изложените по-долу нежелани лекарствени реакции са наблюдавани по време на клинични проучвания и/или постмаркетинговото приложение на алендронат.

[много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ )]

<b>Нарушения на имунната система:</b>	Редки: реакции на свръхчувствителност, включително уртикария и ангиоедем
<b>Нарушения на метаболизма и храненето:</b>	Редки: симптоматична хипокалциемия, често свързана с предразполагащи състояния. <sup>§</sup>
<b>Нарушения на нервната система:</b>	Чести: главоболие, замайване <sup>†</sup> Нечести: дисгеузия <sup>†</sup>
<b>Нарушения на окото:</b>	Нечести: възпаление на окото (uveит, склерит или еписклерит)
<b>Нарушения на ухото и лабиринта:</b>	Чести: вертиго <sup>†</sup>
<b>Стомашно-чревни нарушения:</b>	Чести: коремна болка, диспепсия, запек, диария, флатуленция, езофагеална язва*, дисфагия*, подуване на корема, регургитация на стомашна киселина Нечести: гадене, повръщане, гастрит, езофагит*, езофагална ерозии*, мелена <sup>†</sup> Редки: езофагеална стриктура*, орофарингеална перфорация, язви, кървене в горната част на СЧГ



<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</b>	<b>Чести:</b> алопеция <sup>†</sup> , сърбеж <sup>†</sup> <b>Нечести:</b> обрив, еритем <b>Редки:</b> обрив с чувствителност към светлина, тежки кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза <sup>‡</sup>
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</b>	<b>Много чести:</b> мускулно-скелетна (костна, мускулна или ставна) болка, която понякога е силна <sup>†§</sup> <b>Чести:</b> подуване на ставите <sup>†</sup> <b>Редки:</b> остеонекроза на челюстта <sup>†§</sup> ; Атипични субтроментерни и diaфизарни фрактури на бедрената кост (нежелана реакция на клас бифосфонати)
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</b>	<b>Чести:</b> астения <sup>†</sup> , периферен оток <sup>†</sup> <b>Нечести:</b> преходни симптоми като при отговор в остра фаза (миалгия, общо неразположение и рядко треска), обикновено свързани със започване на лечението <sup>†</sup>

<sup>§</sup> Вижте точка 4.4

<sup>†</sup> При клинични изпитвания честотата е била сходна в групата на приемащите лекарство и в групата на приемащите плацебо.

<sup>\*</sup> Вижте точки 4.2 и 4.4

<sup>‡</sup> Тази нежелана реакция е била идентифицирана по време на постмаркетингово наблюдение.

Честотата на редките нежелани реакции е била оценена на базата на съответните клинични изпитвания.

<sup>–</sup> Идентифицирани по време на постмаркетинговия опит

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/рисък за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### 4.9 Предозиране

При перорално предозиране може да се развият хипокалциемия, хипофосфатемия и реакции от страна на горната част на stomашно-чревния тракт, като разстроен stomach, киселини, езофагит, гастрит или язва.

Няма специфична информация за лечение при предозиране с алендронат. При предозиране на Алендронова киселина, за свързване на алендроната трябва да се даде мляко или антиациди. Поради риска от дразнене на хранопровода, не трябва да се предизвика повръщане, а пациентът трябва да остане напълно изправен.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

**Фармакотерапевтична група:** Лекарства за лечение на костни заболявания, Бифосфонати

ATC код: M05BA04



Алендронат натрий е бифосфонат, който потиска остеокластната костна резорбция без пряк ефект върху костното формиране. Предклиничните проучвания показват преференциална локализация на аллендронат в местата с активна резорбция. Активността на остеокластите се потиска, без да се повлияват тяхното възстановяване и прикрепване. Формираната по време на лечението с аллендронат кост е с нормални свойства.

#### *Лечение на постменопаузна остеопороза*

**Остеопорозата се определя като състояние с костна минерална плътност (КМП) на гръбначен стълб или бедрена кост 2,5 стандартни отклонения (SD) под средната за нормални индивиди в млада възраст стойност, или като предхождаща фрактура независимо от стойностите на КМП.**

Терапевтичната еквивалентност на аллендронат един път седмично в доза 70 mg (n=519) и аллендронат 10 mg дневно (n=370) е доказана в едногодишно многоцентрово проучване при жени в постменопауза с остеопороза. Средното повишение спрямо изходното ниво на КМП в областта на гръбначния стълб за една година е 5,1 % (95 % CI: 4,8, 5,4 %) в групата на доза 70 mg един път седмично и 5,4 % (95 % CI: 5,0, 5,8 %) в групата на доза 10 mg дневно. Средното повишение на КМП е 2,3 % и 2,9 % в областта на шийката на бедрената кост и 2,9 % и 3,1 % на бедрена кост в групата на 70 mg един път седмично и съответно на 10 mg дневно. Двете провеждали лечение групи са показали близки резултати и по отношение повищението на КМП в останалите места от костната система.

Ефектите на аллендронат върху костната маса и честотата на фрактурите при жени в постменопауза са проследени при две начални проучвания за определяне на ефикасността, със сходен дизайн (n=994), както и при проучването Fracture Intervention Trial (FIT: n=6 459).

При началните проучвания за определяне на ефикасността средното повишаване на КМП с аллендронат 10 mg /ден спрямо плацебо след три години лечение е било 8,8 %, 5,9 % и 7,8 % в областта на гръбначният стълб, шийка на бедрена кост и съответно трохантер. Общата стойност на КМП за цяло тяло също е нараснала значително. Наблюдавано е понижение с 48 % (аллендронат 3,2 % спрямо плацебо 6,2 %) в дела на пациентите, лекувани с аллендронат получили една или повече вертебрални фрактури в сравнение с тези, които са третирани с плацебо. При удължаване с две години на тези проучвания КМП в областта на гръбначния стълб и трохантер е продължила да се увеличава, а КМП в областта на шийката на бедрената кост и общо за тялото се е запазила на същото ниво.

FIT включва две плацебо-контролирани проучвания с ежедневно прилаган аллендронат (5 mg дневно в продължение на две години и 10 mg дневно за още една или две допълнителни години):

- FIT 1: Тригодишно проучване с 2 027 пациенти, които първоначално са били поне с една вертебрална (компресионна) фрактура. При това проучване прилаганият ежедневно аллендронат е намалил честотата на  $\geq 1$  нова вертебрална фрактура с 47 % (аллендронат 7,9 % срещу плацебо 15,0 %). Освен това е установено и наличието на статистически значимо редуциране на честотата на фрактури в областта на бедрена кост (1,1 % срещу 2,2 %, намаление от 51 %).
- FIT 2: Четиригодишно проучване с 4 432 пациенти с ниски стойности на костната плътност без вертебрална фрактура в началото. При това изпитване е наблюдавана значима разлика при анализирането на подгрупата жени с остеопороза (37 % от общата популация, които отговарят на по-горе определение за остеопороза) по отношение честотата на фрактури на бедрената кост (аллендронат 1.0 % срещу плацебо 2.2 %, намаление от 55 %).



намаление от 56 %) и по отношение честотата на  $\geq 1$  вертебрална фрактура (2,9 % срещу 5,8 %, намаление от 50 %).

#### *Резултати от лабораторни изследвания*

При клиничните проучвания се наблюдава асимптоматично леко и преходно понижение на серумния калций и фосфор приблизително при съответно 18 % и 10 % от пациентите приемали алендронат 10 mg /ден в сравнение с приблизително 12 % и 3 % от тези на плащебо. Същевременно обаче, честотата на понижение на серумния калций до  $< 8,0$  mg /dl (2,0 mmol/l) и серумните фосфати до  $\leq 2,0$  mg /dl (0,65 mmol/l) при двете групи на лечение е еднаква.

#### *Педиатрични пациенти:*

Алендронат натрий е проучена при малък брой от пациентите с остеогенезис имперфекта на възраст под 18 години. Резултатите са недостатъчни, за да се подкрепи използването на натриев алендронат при педиатрични пациенти с остеогенезис имперфекта.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

Спрямо референтна венозна доза, пероралната средна бионаличност на алендронат при жените е била 0,64 % при дози в диапазона 5 до 70 mg, когато са приложени след гладуване през нощта и два часа преди стандартизирана закуска. По-подобен начин е намаляла бионаличността до 0,46 % и 0,39 %, когато алендронат е бил прилаган един час или половин час преди стандартизирана закуска. При проучванията при остеопороза, алендронат е бил ефективен, когато е прилаган поне 30 минути преди първият прием на храна или течности за деня.

Бионаличността е незначителна, когато алендронат е прилаган с или до два часа след стандартизирана закуска. Едновременното приемане на алендронат и кафе или портокалов сок е намалило бионаличността с около 60 %.

При здрави индивиди, перорален преднизон (20 mg три пъти дневно в продължение на пет дни) не е довел до клинично значима промяна в пероралната бионаличност на алендронат (средно повишаване в диапазона 20 % до 44 %).

#### Разпределение

Проучванията при плъхове показват, че при венозното инжектиране на доза от 1 mg /kg, алендронат за кратко навлиза в меките тъкани, но след това бързо се преразпределя в костите или се екскретира в урината. При хора, средният обем на разпределение в състояние на устойчиво равновесие, като се изключи костната тъкан, е поне 28 литра. Концентрациите на алендронат в плазма след терапевтично дозиране перорално са твърде ниски, за да бъдат установени в аналитичен порядък ( $< 5$  ng/ml). Свързването с протеини в човешка плазма е приблизително 78 %.

#### Биотрансформация

Няма данни, че при хора или животни алендронат се метаболизира.

#### Елиминиране

След еднократно венозно приложена доза на маркиран с [14C]алендронат, приблизително 50 % от радиоактивността се е екскретирала в урината в рамките на 72 часа и малко или никакво количество радиоактивност е установена във фекалии. След прилагане на еднократна венозна доза от 10 mg, бъбречният клирънс на алендронат е била 71 ml/min, а системният клирънс не е надвишил 200 ml/min. Плазмените концентрации са се понижили с над 95 % до шест часа след венозно приложение. Терминалният полу-живот при хора се оценява на над десет години, което отразява освобождаването на алендронат от костната тъкан. Алендронат не се екскретира чрез киселинната или основна транспортни системи на бъбреците.



поради това не се предполага, че би повлиял на екскретирането на други лекарствени продукти през тези системи при хора

#### **Бъбречно увреждане**

Предклиничните проучвания показват, че алендронат, който не е отложен в костите, бързо се екскретира в урината. Няма данни за насищане на костния прием след продължително приложение на кумулативни венозни дози до 35 mg /kg при животни. Макар че не разполагаме с клинична информация, възможно е, както при животните, елиминирането на алендронат чрез бъбреците да бъде редуцирано при пациенти с увредена бъбречна функция. Поради това може да се очаква донякъде по-изразено кумулиране на алендронат в костите при пациенти с увредена бъбречна функция (вж. точка 4.2).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенен потенциал. Проучванията при пътхове показват, че третирането с алендронат по време на бременност е съпроводено с дистоция при женските индивиди по време на раждане, което се свързва с хипокалциемията. По време на проучванията пътховете, на които са приложени високи дози, са били с повишена честота на непълна фетална осификация. Значението на този резултат за хора не е известно.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Микрокристална целулоза

Царевично нишесте

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Повидон (К 30)

Магнезиев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години.

### **6.4 Специални условия за съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Таблетките се предлагат в блистери от PVC/PE/PVdC - алуминий.

**Опаковки:** 2, 4, 8, 12, 20, 30, 40, 50 и 60 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**



Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. №: 20140234

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

