

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

FOSAMAX 70 mg 1x týdně  
tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje natrii alendronas trihydricus 91,37 mg, což odpovídá acidum alendronicum 70 mg.

Pomocné látky:

Jedna tableta obsahuje 113,4 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Oválné bílé tablety s vyrytým symbolem kosti na jedné straně a číslem "31" na druhé straně.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba osteoporózy u žen po menopauze. Přípravek FOSAMAX snižuje riziko fraktur obratlů a kyčle.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučená dávka je jedna 70mg tableta jednou týdně.

*K zajištění dostatečného vstřebávání alendronátu:*

Přípravek FOSAMAX je nutno užívat minimálně 30 minut před prvním jídlem, nápojem nebo léčivým přípravkem daného dne, pouze s čistou vodou. Ostatní nápoje (včetně minerální vody), potraviny i některé léčivé přípravky pravděpodobně snižují absorpci alendronátu (viz bod 4.5).

*Pro usnadnění průchodu tablety do žaludku a zabránění možnému lokálnímu podráždění jícnu/nežádoucím účinkům (viz bod 4.4):*

- přípravek FOSAMAX se musí užívat až poté, co pacient vstane, a je nutno jej zapít plnou sklenicí vody (ne méně než 200 ml).
- pacientky smí přípravek FOSAMAX užívat pouze celý. Pacientky nesmí tabletu drtit ani žvýkat nebo nechat rozpustit v ústech kvůli možnosti orofaryngeální ulcerace.
- pacientky si nesmí po požití tablety lehnout až do doby po prvním jídle, které by mělo následovat nejdříve 30 minut po užití tablety.
- pacientky si nesmí po užití přípravku FOSAMAX lehnout po dobu alespoň 30 minut.
- přípravek FOSAMAX se nesmí užívat před spaním nebo před tím, než pacient ráno vstane.

Je-li příjem vápníku a vitamínu D v dietním režimu neadekvátní, pak pacientky musí dostávat doplňkově kalcium a vitamín D (viz bod 4.4).

*Použití u starších osob:* v klinických studiích nebyl zjištěn žádný rozdíl v účinnosti ani profilu bezpečnosti alendronátu v závislosti na věku. Proto není nutno dávkování u starších osob nijak upravovat.

*Použití při poruše renální funkce:* u pacientů s hodnotou glomerulární filtrace nad 35 ml/min není nutno dávkování nijak upravovat. Vzhledem k nedostatku zkušeností se alendronát nedoporučuje pacientům s poruchou renální funkce, kde hodnota glomerulární filtrace je pod 35 ml/min.

*Použití u dětí (pod 18 let):* alendronát byl studován u malého počtu pacientů s osteogenesis imperfecta ve věku pod 18 let. Výsledky jsou k podpoře jeho užívání u dětí nedostačující.

FOSAMAX 70 mg 1x týdně nebyl studován v léčbě osteoporózy indukované glukokortikoidy.

### 4.3 Kontraindikace

- Abnormality jícnu a další faktory, které zpomalují jeho vyprazdňování, jako je striktura nebo achalázie.
- Neschopnost stát nebo sedět vzpřímeně alespoň 30 minut.
- Přecitlivělost na alendronát nebo na kteroukoliv z pomocných látek.
- Hypokalcémie.
- Viz též bod 4.4.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Alendronát může způsobit lokální podráždění sliznice horní části gastrointestinálního traktu. Vzhledem k možnosti zhoršení základního onemocnění je opatrnost nutná v případech, kdy se alendronát podává pacientkám s aktivními poruchami funkce horní části gastrointestinálního traktu, jako je dysfagie, onemocnění jícnu, gastritida, duodenitida, vředy, případně závažné onemocnění gastrointestinálního traktu v nedávné minulosti (během předešlého roku), jako jsou peptické vředy nebo aktivní krvácení do gastrointestinálního traktu nebo operace v horní části gastrointestinálního traktu, kromě pyloroplastiky (viz bod 4.3).

U pacientek užívajících alendronát byly popsány reakce jícnu (někdy závažné a vyžadující hospitalizaci) jako například ezofagitida, jícnové vředy a eroze jícnu, po nichž ojediněle následovala striktura jícnu. Lékaři proto musí pozorně sledovat jakékoli případné známky nebo symptomy signalizující možnou reakci jícnu, a pacientky je nutno poučit o tom, aby – pokud by se u nich objevily příznaky podráždění jícnu, jako je dysfagie, bolest při polykání nebo retrosternální bolest, nově pálení žáhy nebo by se pálení žáhy zhoršilo – alendronát vysadily a vyhledaly lékařskou pomoc.

Riziko závažné nežádoucí reakce je zřejmě vyšší u pacientek, které nedodržují správný způsob užívání alendronátu, a/nebo které pokračují v užívání alendronátu i po objevení se symptomů, které mohou znamenat ezofageální dráždění. Proto je velice důležité, aby pacientky dostaly všechny pokyny k užívání, a aby jim porozuměly (viz bod 4.2). Pacientky je nutno informovat, že zanedbání těchto pokynů může zvýšit riziko ezofageálních problémů.

I když v průběhu rozsáhlých klinických studií nebylo pozorováno zvýšené riziko, po uvedení na trh byly zřídka hlášeny žaludeční a jícnové vředy, některé z nich závažné a s komplikacemi.

U pacientů léčených pro maligní onemocnění včetně primárně i.v. podávaných bisfosfonátů byla hlášena osteonekróza čelisti, zejména ve spojení s extrakcí zubu a/nebo lokální infekcí (včetně osteomyelitidy). Mnoho z těchto pacientů bylo současně léčeno chemoterapií a kortikosteroidy. Osteonekróza čelisti byla velmi vzácně hlášena i u pacientů léčených orálními bisfosfonáty pro osteoporózu.

U pacientů s rizikovými faktory (např. maligní onemocnění, chemoterapie, radioterapie, léčba kortikosteroidy, špatná ústní hygiena nebo komorbidity jako anémie, koagulopatie, infekce, onemocnění dutiny ústní) je třeba před zahájením léčby bisfosfonáty zvážit zubní vyšetření včetně adekvátního preventivního zubního ošetření.

Během léčby bisfosfonáty by u pacientů s rizikovými faktory neměly být prováděny invazivní zubní výkony. U pacientů, u kterých se během léčby bisfosfonáty vyvine osteonekróza čelisti, může zubní ošetření vyvolat zhoršení stavu. Dosud neexistují údaje, které by doložily, zda přerušení léčby bisfosfonáty sníží riziko vzniku osteonekrózy čelisti u pacientů, kteří během léčby vyžadují stomatologický výkon.

Klinická rozvaha ošetřujícího lékaře musí být založena na individuálním posouzení prospěchu a rizika pro každého jednotlivého pacienta.

U pacientů užívajících bisfosfonáty byly popsány bolesti kostí, kloubů a/nebo svalů. Podle zkušeností získaných po uvedení na trh byly tyto symptomy vzácně závažné a/nebo invalidizující (viz bod 4.8). Doba do nástupu symptomů se pohybovala od jednoho dne až do několika měsíců od zahájení léčby. U většiny pacientů došlo po vysazení léku ke zmírnění symptomů. U části pacientů došlo při nové expozici stejnému léku nebo jinému bisfosfonátu k recidivě symptomů.

U pacientek dlouhodobě léčených kyselinou alendronovou byly hlášeny stresové fraktury (neobvyklé nízkotraumatické zlomeniny, v angličtině známé jako „insufficiency fractures“) v oblasti proximálního úseku diafýzy femuru (doba do nástupu příznaků byla ve většině případů v rozmezí 18 měsíců až 10 let). K frakturám docházelo po minimálním či žádném traumatu. U některých pacientek již několik týdnů až měsíců před stanovením diagnózy předcházely bolesti v oblasti stehna a projevy stresových zlomenin bylo možno zjistit pomocí zobrazovacích metod. Fraktury byly často oboustranné; proto by při fraktuře diafýzy femuru u pacientek léčených bisfosfonáty měl být vyšetřen i kontralaterální femur. Rovněž bylo hlášeno špatné hojení těchto fraktur. U pacientek se stresovými zlomeninami se doporučuje vysazení bifosfonátů po individuálním posouzení přínosu a rizika.

Pacientky je nutno poučit o tom, že pokud vynechají jednu týdenní dávku přípravku FOSAMAX 70 mg 1x týdně, musí užít jednu tabletu ráno v den, kdy si uvědomí, že dávku vynechaly. Nesmějí užít dvě tablety ve stejný den, ale musí se vrátit do normálního režimu užívání jedné tablety jednou týdně, a to v původně zvolený den.

Podávání alendronátu pacientkám s poruchou renální funkce v případech, kdy je hodnota glomerulární filtrace nižší než 35 ml/min, se nedoporučuje (viz bod 4.2).

Je třeba vzít v úvahu jiné příčiny osteoporózy než deficit estrogenu a stárnutí.

Hypokalcémie musí být upravena před začátkem terapie alendronátem (viz bod 4.3). Jiné poruchy minerálního metabolismu (jako je nedostatek vitamínu D a hypoparatyroidismus) musí být také účinně léčeny. U pacientek s uvedenými typy postižení je nutno během léčby přípravkem FOSAMAX sledovat sérové koncentrace vápníku a příznaky hypokalcémie.

Vzhledem k pozitivním účinkům alendronátu na zvyšování kostní mineralizace může dojít k poklesu sérových koncentrací kalcia a fosfátu, zvláště u pacientek, které užívají glukokortikoidy, u nichž může být vstřebávání vápníku zhoršeno. Tento pokles je obvykle malý a asymptomatický. Byly však zaznamenány ojedinělé zprávy o symptomatické hypokalcémii, která byla občas závažná a často se vyskytla u pacientů s predisponujícími onemocněními (např. hypoparatyroidismem, nedostatkem vitamínu D a malabsorpceí vápníku).

Zajištění dostatečného přívodu kalcia a vitamínu D je obzvláště důležité u pacientek užívajících glukokortikoidy.

#### *Pomocné látky*

Tento přípravek obsahuje laktózu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s nesnášenlivostí galaktózy, s vrozeným deficitem laktázy nebo s malabsorpceí glukózy-galaktózy by neměly tento přípravek užívat.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Je pravděpodobné, že absorpce alendronátu je zhoršena podáním společně s jídlem a nápoji (včetně minerální vody), kalciovými přípravky, antacidy a některými perorálně užívanými léčivými přípravky. Proto musí pacientky po užití alendronátu počkat alespoň 30 minut před tím, než perorálně užijí nějaký další lék (viz body 4.2 a 5.2).

Žádné další klinicky významné interakce s léčivými přípravky se nepředpokládají. V klinických studiích dostávala řada pacientů současně s alendronátem estrogen (intravaginálně, transdermálně nebo perorálně). Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky, které by bylo možno připisovat jejich současnému užívání.

Jelikož užívání nesteroidních antirevmatik je spojeno s drážděním gastrointestinálního traktu, je při jejich současném podávání s alendronátem nutná opatrnost.

I když konkrétní studie interakcí nebyly provedeny, byl v klinických studiích alendronát užíván současně s celou řadou běžně předepisovaných léků bez důkazů klinických nežádoucích interakcí.

#### 4.6 Těhotenství a kojení

##### *Užívání během těhotenství*

Alendronát by se během těhotenství neměl užívat. Dostatečné množství údajů o užívání alendronátu těhotnými ženami není k dispozici. Studie se zvířaty neprokázaly přímé škodlivé účinky, pokud se týče těhotenství, embryonálního/fetálního vývoje ani postnatálního vývoje. Alendronát podávaný březím potkaním samicím vyvolával dystokii (těžký porod) související s hypokalcémií (viz bod 5.3).

##### *Užívání během kojení*

Není známo, zda se alendronát vylučuje do mateřského mléka lidí. Vzhledem k indikaci by kojící ženy alendronát neměly užívat.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Určité nežádoucí účinky, které byly u přípravku FOSAMAX hlášeny, však mohou u některých pacientek schopnost řídit nebo obsluhovat stroje ovlivnit. Individuální reakce na přípravek FOSAMAX se mohou lišit (viz bod 4.8).

#### 4.8 Nežádoucí účinky

V jednoleté studii postmenopauzálních žen s osteoporózou byly celkové profily bezpečnosti přípravku FOSAMAX 70 mg 1x týdně (n = 519) a alendronátu 10 mg/den (n = 370) podobné.

Ve dvou tříletých studiích prakticky shodného uspořádání, provedených u postmenopauzálních žen (alendronát 10 mg: n = 196, placebo: n = 397), byl celkový profil bezpečnosti alendronátu 10 mg/den a placebo podobný.

Nežádoucí reakce, které byly hlášeny hodnotícími lékaři jako možná, pravděpodobně nebo určitě související s užíváním léku jsou uvedeny dále, pokud se vyskytly u  $\geq 1$  % případů v jedné z léčebných skupin v jednoleté studii, nebo u  $\geq 1$  % pacientů léčených alendronátem 10 mg/den a s vyšší incidencí než u pacientů užívajících placebo ve tříletých studiích:

	Jednoletá studie		Tříleté studie	
	FOSAMAX 70 mg 1x týdně (n = 519) %	Alendronát 10 mg/den (n = 370) %	Alendronát 10 mg/den (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
<i>Gastrointestinální</i>				
bolesti břicha	3,7	3,0	6,6	4,8
dyspepsie	2,7	2,2	3,6	3,5
regurgitace kyselého žaludečního obsahu	1,9	2,4	2,0	4,3
nauzea	1,9	2,4	3,6	4,0
distenze břicha	1,0	1,4	1,0	0,8
zácpa	0,8	1,6	3,1	1,8
průjem	0,6	0,5	3,1	1,8
dysfagie	0,4	0,5	1,0	0,0
flatulence	0,4	1,6	2,6	0,5
gastritida	0,2	1,1	0,5	1,3
žaludeční vřed	0,0	1,1	0,0	0,0
jícnový vřed	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Muskuloskeletální</i>				

muskuloskeletální bolesti (bolesti kostí, svalů nebo kloubů)	2,9	3,2	4,1	2,5
svalové křeče	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Neurologické</i> bolesti hlavy	0,4	0,3	2,6	1,5

Během klinických studií a/nebo po uvedení na trh byly také popsány následující nežádoucí účinky:

[Časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$  včetně ojedinělých případů)]

**Poruchy imunitního systému:**

*Vzácné:* reakce přecitlivělosti včetně kopřivky a angioedému

**Poruchy metabolismu a výživy:**

*Vzácné:* symptomatická hypokalcémie, často ve spojení s predisponujícími onemocněními (viz bod 4.4)

**Poruchy nervového systému:**

*Časté:* bolest hlavy

**Poruchy oka:**

*Vzácné:* uveitida, skleritida, episkleritida

**Gastrointestinální poruchy:**

*Časté:* bolest břicha, dyspepsie, zácpa, průjem, plynatost, jícnový vřed\*, dysfagie\*, nadýmání břicha, regurgitace kyselého obsahu žaludku

*Méně časté:* nauzea, zvracení, gastritida, ezofagitida\*, jícnové eroze\*, melena

*Vzácné:* striktura jícnu\*, orofaryngeální ulcerace\*, výskyt PUB (perforation, ulcers, bleeding = perforace, tvorba vředů, krvácení) v horní části gastrointestinálního traktu (viz bod 4.4)

\*Viz body 4.2 a 4.4.

**Poruchy kůže a podkožní tkáně:**

*Méně časté:* vyrážka, svědění, erytém, alopecie

*Vzácné:* vyrážka s fotosenzitivitou

**Velmi vzácné a ojedinělé případy:**

ojedinělé případy závažných kožních reakcí včetně Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy

### **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:**

**Časté:** muskuloskeletální bolest (kostí, svalů nebo kloubů)

**Vzácné:** U pacientů léčených bisfosfonáty byly hlášeny případy osteonekrózy čelisti. Většina hlášení byla u pacientů s maligním onemocněním, ale stejné případy byly hlášeny také u pacientů léčených na osteoporózu. Osteonekróza čelisti je obecně spojována s extrakcí zubu a/nebo lokální infekcí (včetně osteomyelitidy). Diagnóza maligního onemocnění, chemoterapie, radioterapie, kortikosteroidy, nedostatečná ústní hygiena a kouření jsou také považovány za rizikové faktory; těžké muskuloskeletální (kosti, svaly nebo klouby) bolesti (viz bod 4.4).

### **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:**

**Vzácné:** přechodné symptomy jako při odpovědi na akutní fázi (myalgie, malátnost a vzácně horečka), typicky v souvislosti se zahájením léčby.

Po uvedení na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky (četnost není známa):

**Poruchy nervového systému:** závrať, poruchy vnímání chuti

**Poruchy ucha a labyrintu:** vertigo

**Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:** otok kloubů, stresové fraktury proximální diafýzy femuru (viz bod 4.4.)

**Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:** asténie, periferní edém

### **Nálezy laboratorních testů**

V klinických studiích byl pozorován asymptomatický přechodný a mírný pokles sérového kalcia a fosfátu přibližně u 18 % (kalcium) a 10 % (fosfát) pacientů užívajících alendronát v dávce 10 mg/den na rozdíl od přibližně 12 % (kalcium) a 3 % (fosfát) pacientů užívajících placebo. Incidence poklesu hladiny sérového kalcia na < 8,0 mg/100 ml (2,0 mmol/l) a sérového fosfátu na ≤ 2,0 mg/100 ml (0,65 mmol/l) však byla u obou léčených skupin podobná.

## **4.9 Předávkování**

Výsledkem předávkování při perorálním podání může být hypokalcémie, hypofosfatémie a nežádoucí účinky na horní část gastrointestinálního traktu, jako je žaludeční nevolnost, pyróza, ezofagitida, gastritida nebo tvorba vředů.

Ohledně léčby předávkování alendronátem nejsou k dispozici žádné konkrétní informace. Je nutno podat mléko nebo antacida, které vážou alendronát. Vzhledem k riziku podráždění jícnu nesmí být vyvoláno zvracení a pacient musí zůstat ve zcela vzpřímené poloze.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: bisfosfonáty, pro léčbu onemocnění kostí  
ATC kód: M05BA04

Léčivá látka přípravku FOSAMAX, trihydrát natrium-alendronátu, je bisfosfonát, který inhibuje osteoklastickou resorpci kosti bez přímého účinku na tvorbu kostí. Předklinické studie prokázaly preferenční lokalizaci alendronátu v místech aktivní resorpce. Aktivita osteoklastů je inhibována, nicméně přestup do místa působení ani připojování osteoklastů není ovlivněno. Kost vytvořená během léčby alendronátem vykazuje normální kvalitu.

### **Léčba postmenopauzální osteoporózy**

**Osteoporóza je definována jako BMD (bone mineral density) páteře nebo kyčle o 2,5 standardních odchylek pod střední hodnotou normální mladé populace nebo jako předchozí zlomenina křehké kosti bez ohledu na BMD.**

Terapeutická rovnocennost přípravku FOSAMAX 70 mg 1x týdně (n = 519) a alendronátu 10 mg denně (n = 370) byla prokázána v jednoleté multicentrické studii postmenopauzálních žen s osteoporózou. Střední hodnota zvýšení vůči výchozí hodnotě BMD bederní páteře po jednom roce dosáhlo 5,1 % (95% interval spolehlivosti: 4,8–5,4 %) ve skupině s dávkou

70 mg jednou týdně a 5,4 % (95% interval spolehlivosti: 5,0–5,8 %) ve skupině 10 mg jednou denně. Průměrné zvýšení hodnoty BMD dosáhlo v krčku stehenní kosti ve výše uvedených skupinách 2,3 % a 2,9 %, a v celém kyčelním kloubu 2,9 % a 3,1 %. Pokud se týče zvýšení hodnot BMD na jiných místech kostry, byly si obě léčebné skupiny také podobné.

Účinky alendronátu na kostní hmotu a incidence fraktur u postmenopauzálních žen byly hodnoceny ve dvou počátečních studiích účinnosti shodného uspořádání (n = 994) a ve studii FIT (Fracture Intervention Trial, n = 6 459).

V počátečních studiích účinnosti se střední hodnota BMD zvýšila při podávání alendronátu v dávce 10 mg/den ve srovnání s placebem po třech letech o 8,8 % v páteři, o 5,9 % v krčku stehenní kosti a o 7,8 % v trochanteru. Významně se zvýšila i celková hodnota BMD. U pacientů léčených alendronátem došlo ve srovnání s pacientkami, které dostávaly placebo, ke 48% snížení (alendronát 3,2 % versus placebo 6,2 %) podílu pacientek se zlomeninou jednoho nebo více obratlů. Ve dvouletém prodloužení těchto studií se hodnota BMD v páteři a v trochanteru dále zvyšovala, přičemž hodnoty BMD v krčku stehenní kosti a celé kostry zůstaly zachovány.

Studie FIT sestávala ze dvou placebem kontrolovaných studií s denním podáváním alendronátu (5 mg denně po dobu dvou let a 10 mg denně buď jeden nebo dva další roky):

- FIT 1: tříletá studie zahrnující 2 027 pacientek, které měly před výchozím vyšetřením minimálně jednu (kompresní) zlomeninu obratle. V této studii snížil denně podávaný alendronát incidenci  $\geq 1$  nové zlomeniny obratle o 47 % (alendronát 7,9 % versus placebo 15,0 %). Navíc bylo zjištěno statisticky významné snížení výskytu zlomenin kyčle (1,1 % versus 2,2 %, snížení o 51 %).
- FIT 2: čtyřletá studie zahrnující 4 432 pacientek s nízkou hodnotou kostní hmoty, ale bez zlomeniny obratle před výchozím vyšetřením. V této studii byl při analýze podskupin žen s osteoporózou (37 % celkové populace, které odpovídají výše uvedené definici osteoporózy) pozorován statisticky významný rozdíl v incidenci zlomenin kyčle (alendronát 1,0 % versus placebo 2,2 %, snížení o 56 %) a v incidenci  $\geq 1$  zlomeniny obratle (2,9 % versus 5,8 %, snížení o 50 %).

## 5.2. Farmakokinetické vlastnosti

### *Absorpce*

Ve srovnání s referenční intravenózní dávkou činila střední hodnota biologické dostupnosti alendronátu u žen, podaného perorálně v dávce 5–70 mg po celonočním hladovění 2 hodiny před standardní snídaní, 0,64 %. Biologická dostupnost se podobně snížila odhadem na 0,46 %, pokud se alendronát podal hodinu před standardizovanou snídaní, a na 0,39 % při jeho podání půl hodiny před standardizovanou snídaní. Ve studiích osteoporózy byl alendronát účinný, pokud se podal alespoň 30 minut před prvním jídlem nebo nápojem, požitým v daný den.

Biologická dostupnost alendronátu byla zanedbatelná v případě, kdy byl podán společně nebo do dvou hodin po standardní snídaní. Podání alendronátu společně s kávou či pomerančovým džusem snížilo jeho biologickou dostupnost přibližně o 60 %.

U zdravých jedinců nevedlo perorální podávání prednisonu (20 mg třikrát denně po dobu pěti dní) ke klinicky významné změně v perorální biologické dostupnosti alendronátu (střední hodnota zvýšení se pohybovala v rozmezí od 20 % do 44 %).

### *Distribuce*

Studie na potkanech ukázaly, že alendronát je po podání intravenózní dávky 1 mg/kg přechodně distribuován do měkkých tkání, poté však dochází k jeho rychlé redistribuci do kostní tkáně nebo k vyloučení močí. Střední hodnota distribučního objemu u člověka činí v rovnovážném stavu, mimo kostní tkáň, nejméně 28 litrů. Plazmatické koncentrace jsou po perorálním podání terapeutické dávky pro analytické hodnocení příliš nízké (méně než 5 ng/ml). Na plazmatické proteiny se váže přibližně 78 % léčiva.

### *Biotransformace*

Ani u člověka, ani u zvířat nebylo prokázáno, že by se alendronát metabolizoval.

### *Eliminace*

Po podání jednotlivé intravenózní dávky alendronátu značeného  $^{14}\text{C}$  bylo přibližně 50 % radioaktivity vyloučeno močí během 72 hodin, přičemž radioaktivita ve stolici byla minimální nebo nebyla vůbec detekována. Po intravenózním podání 10 mg alendronátu činila renální clearance 71 ml/min a systémová clearance nepřekročila hodnotu 200 ml/min. Plazmatické koncentrace poklesly po intravenózním podání během šesti hodin o více než 95 %. Poločas alendronátu je podle jeho uvolňování ze skeletu odhadován na více než deset let. Alendronát není u potkanů vylučován prostřednictvím ani acidického, ani bazického transportního systému ledvin, proto se nepředpokládá, že by vylučování tohoto léčiva u člověka interferovalo s vylučováním jiných léčiv těmito systémy.

#### *Charakteristika po podání u pacientů*

Předklinické studie prokázaly, že léčivo, které není deponováno v kostní tkáni, je velmi rychle vyloučeno do moči. Nebyl podán žádný důkaz o saturaci vychytávání přípravku kostí u zvířat při dlouhodobém intravenózním podávání kumulativních dávek až do dávky 35 mg/kg. Ačkoliv nejsou k dispozici žádné klinické údaje, lze očekávat, že stejně jako u zvířat, tak i u pacientů s poškozenými renálními funkcemi bude vylučování alendronátu ledvinami sníženo. Proto lze očekávat poněkud zvýšenou akumulaci alendronátu u pacientů s poškozenými renálními funkcemi (viz bod 4.2).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie na potkanech ukázaly, že podávání alendronátu v březosti vedlo u samic během porodu k dystokii (těžký porod), která souvisela s hypokalcémií. Vysoké dávky podávané potkanům ve studiích vedly ke zvýšené incidenci neúplné osifikace plodu. Význam tohoto zjištění pro člověka není jasný.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mikrokrytalická celulóza, laktosa, sodná sůl kroskarmelosy, magnesium-stearát.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě 15 až 30 °C. Uchovávejte v původním vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem..

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Blistr (Al/Al) vlepěný do papírových desek, krabička.

Velikost balení: 2, 4 nebo 12 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN HAARLEM  
Nizozemsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

87/147/01-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

18.4.2001

**10. DATUM REVIZE TEXTU: 25.11.2009**