



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АЛЕНДРОНОВАЯ КИСЛОТА, 70 мг, таблетки

Международное непатентованное наименование

Alendronic acid

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка содержит алендроновую кислоту (в виде натрия алендроната) – 70 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе препарата: лактоза (в виде лактозы безводной; см. раздел 4.4).

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрические, с фаской и риской.

Риска не предназначена для деления таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Алендроновая кислота показана для лечения постменопаузального остеопороза у женщин. Алендронат снижает риск возникновения переломов позвонков и бедренных костей.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Дозы

Рекомендуемая доза: 1 таблетка препарата Алендроновая кислота 70 мг 1 раз в неделю. Следует проинструктировать пациентов, что если они пропустили дозу препарата Алендроновая кислота, то, вспомнив об этом, они должны принять одну таблетку следующим утром. Не следует принимать две таблетки в один день. Затем следует вернуться к привычной схеме приема по одной таблетке в неделю в первоначально выбранный день. Оптимальная продолжительность лечения остеопороза бисфосфонатами не установлена. Следует периодически оценивать необходимость продолжения лечения с учетом пользы и потенциальных рисков для конкретного пациента, особенно после 5 или более лет применения препарата Алендроновая кислота 70 мг.

Пациенты пожилого возраста

В клинических исследованиях не выявлено зависимых от возраста различий в профилях эффективности и безопасности алендроната. Поэтому коррекции дозы для пациентов пожилого возраста не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется коррекции дозы для пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) более 35 мл/мин. Алендронат не рекомендуется применять у пациентов с нарушением функции почек при СКФ менее 35 мл/мин из-за отсутствия опыта применения.

Дети и подростки

Алендронат натрия не рекомендован для применения у детей младше 18 лет в связи с недостаточностью имеющихся данных по безопасности и эффективности препарата при состояниях, связанных с детским остеопорозом (см. раздел 5.1).

Способ применения

Внутрь.

Для обеспечения адекватного всасывания алендроната:

- Алендроновую кислоту следует принимать натощак, как минимум за 30 минут до первого приема пищи, жидкости или медикаментов, и запивать обычной водой. Прием других напитков (включая минеральную воду), пищи и некоторых лекарственных препаратов может снижать всасывание алендроната (см. раздел 4.5).

Чтобы облегчить прохождение препарата в желудок и таким образом снизить риск местных реакций и раздражения/других нежелательных эффектов со стороны пищевода, принимая Алендроновую кислоту, следует соблюдать следующие инструкции (см. раздел 4.4):

- Таблетку препарата Алендроновая кислота следует проглатывать только после утреннего подъема, запивая полным стаканом воды (не менее 200 мл).
- Пациенты должны проглатывать таблетку препарата Алендроновая кислота целиком. Не следует разламывать или разжевывать таблетку или оставлять ее в полости рта до растворения, так как это может привести к образованию орофарингеальных язвочек.
- Пациенты не должны ложиться до первого приема пищи, который должен быть не ранее, чем через 30 минут после приема таблетки.
- Пациенты не должны ложиться в течение, как минимум, 30 минут после приема препарата Алендроновая кислота.
- Алендроновую кислоту не следует принимать перед сном или до утреннего подъема.
- Пациенты должны принимать препараты кальция и витамин D, если прием этих нутриентов с пищей недостаточен (см. раздел 4.4).

Исследований по применению препарата Алендроновая кислота 70 мг для лечения остеопороза, вызванного глюкокортикоидами, не проводилось.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Патологические состояния пищевода и другие факторы, которые задерживают опорожнение пищевода, например, стриктура или ахалазия.
- Неспособность стоять или сидеть прямо в течение как минимум 30 минут.
- Гипокальциемия.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Нежелательные реакции со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта

Алендронат может вызывать местное раздражение слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Следует соблюдать осторожность, назначая алендронат пациентам с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта в острой фазе (дисфагия, заболевание пищевода, гастрит, дуоденит, язвы) или имевшими место в течение последнего года серьезными желудочно-кишечными заболеваниями, такими как пептическая язва, активное желудочно-кишечное кровотечение или хирургическое вмешательство на верхних отделах желудочно-кишечного тракта (кроме пилоропластики), так как течение этих заболеваний может ухудшиться (см. раздел 4.3). Назначая препарат пациентам с пищеводом Барретта, врач должен учитывать пользу и риски применения алендроната у конкретного пациента.

У пациентов, принимающих алендронат, сообщалось о возникновении эзофагита, изъязвления пищевода или эрозии пищевода, иногда тяжелых и требующих госпитализации, но в редких случаях, приводящих к образованию стриктуры. Поэтому врачи должны быть внимательны к любым признакам и симптомам, указывающим на возможность реакции со стороны пищевода, а пациенты должны быть проинструктированы о необходимости прекратить прием алендроната и обратиться к врачу при развитии таких симптомов раздражения пищевода, как дисфагия, боль при глотании или загрудинная боль, появление изжоги или ее усиление (см. раздел 4.8).

Риск тяжелых нежелательных реакций со стороны пищевода выше у пациентов, которые не соблюдают правила приема алендроната и/или продолжает принимать алендронат после развития симптомов, указывающих на раздражение пищевода. Очень важно, чтобы пациент получил и понял полный перечень инструкций по приему препарата (см. раздел 4.2). Пациенты должны быть предупреждены, что несоблюдение этих инструкций может повысить риск возникновения проблем с пищеводом.

В клинических исследованиях не было выявлено повышенного риска, но в период постмаркетингового наблюдения поступали редкие сообщения о развитии язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, в некоторых случаях с тяжелым течением и осложнениями (см. раздел 4.8).

Остеонекроз челюсти

У пациентов с онкологическим заболеванием, получавших схемы лечения с включением преимущественно внутривенных бисфосфонатов, были отмечены случаи развития остеонекроза челюсти, чаще ассоциированного с экстракцией зуба и/или местной инфекцией (включая остеомиелит). Многие из этих пациентов также получали химиотерапию и кортикостероиды. Также были сообщения об остеонекрозе челюсти у пациентов с остеопорозом, принимающих бисфосфонаты перорально.

При оценке индивидуального риска развития остеонекроза челюсти необходимо рассматривать следующие факторы риска:

- активность бисфосфоната (наивысшей активностью обладает золедроновая кислота), путь введения (см. выше) и кумулятивная доза;
- онкологическое заболевание, химиотерапия, лучевая терапия, прием кортикостероидов, ингибиторов ангиогенеза, курение;
- стоматологический анамнез, неудовлетворительная гигиена полости рта, заболевание периодонта, инвазивные стоматологические процедуры и плохо подогнанные протезы.

Пациенты с неудовлетворительным состоянием зубов перед началом приема пероральных бисфосфонатов должны быть осмотрены стоматологом и произведена санация полости рта.

Во время лечения эти пациенты должны по возможности избегать проведения стоматологических процедур. Хирургическое вмешательство по поводу остеонекроза челюсти у пациентов, принимающих бисфосфонаты, может ухудшить состояние. Данных о том, что отмена бисфосфоната у пациентов, которым требуется провести стоматологическую процедуру, снизит риск развития остеонекроза челюсти после вмешательства, нет. При разработке плана лечения каждого пациента необходимо руководствоваться оценкой клинической ситуации лечащим врачом с учетом пользы и рисков.

Всем пациентам, принимающим бисфосфонаты, следует рекомендовать уделять большое внимание гигиене полости рта, регулярно посещать стоматолога и сообщать о возникновении подвижности зубов, боли или припухлости.

Остеонекроз наружного слухового прохода

Имеются сообщения о случаях остеонекроза наружного слухового прохода при применении бисфосфонатов, связанных, в основном, с длительной терапией.

Возможные факторы риска для остеонекроза наружного слухового прохода включают применение кортикостероидов и химиотерапии и/или наличие местных факторов риска, таких как инфекции или травмы. Возможность развития остеонекроза наружного слухового прохода следует учитывать у пациентов, применяющих бисфосфонаты, у которых наблюдаются такие нарушения со стороны органа слуха, как боль, выделения, или хронические инфекции.

Скелетно-мышечные боли

Сообщалось о появлении боли в костях, суставах и/или мышцах у пациентов, принимающих бисфосфонаты. В ходе постмаркетингового применения эти симптомы редко оказывались тяжелыми и/или приводили к потере трудоспособности (см. раздел 4.8). Время до появления симптомов варьировало от одного дня до нескольких месяцев после начала терапии. У большинства пациентов симптомы проходили после прекращения лечения. У некоторых пациентов симптомы рецидивировали при возобновлении терапии тем же препаратом или другим бисфосфонатом.

Патологические переломы бедренной кости

Сообщалось о случаях переломов диафиза бедренной кости и атипичных переломов в подвертельной области на фоне терапии бисфосфонатами, преимущественно у пациентов, длительное время получающих лечение по поводу остеопороза. Такие поперечные или короткие косые переломы могут возникать на любом уровне бедренной кости: от уровня непосредственно под малым вертелом до уровня выше надмышцелкового отростка. Такие переломы возникают после минимальной травмы или вообще при отсутствии травмирующего воздействия. У некоторых пациентов за несколько недель или месяцев до полного перелома бедра возникают боли в бедре или в паху, при этом с помощью методов визуализации часто выявляются признаки стресс-перелома. Переломы часто бывают двухсторонними; поэтому у принимающих бисфосфонаты пациентов, которые перенесли диафизальный перелом бедренной кости, следует проверить контралатеральную бедренную кость. Также сообщалось о замедленных сроках заживления таких переломов. В ожидании результатов обследования пациента с подозрением на патологический перелом бедренной кости следует рассмотреть вопрос об отмене бисфосфоната, исходя из индивидуальной оценки пользы и рисков.

Следует проинструктировать пациентов, принимающих бисфосфонаты, что они должны сообщать о любых болях в бедре или в паху, и любой пациент с такими симптомами должен быть обследован на предмет неполного перелома бедренной кости.

Нарушение функции почек

Алендронат не рекомендован пациентам с нарушением функции почек при клиренсе креатинина менее 35 мл/мин (см. раздел 4.2).

Метаболизм кости и минеральных веществ

Всегда должны быть учтены иные причины остеопороза, помимо дефицита эстрогенов и возрастных изменений.

Гипокальциемию необходимо скорректировать до начала терапии алендронатом (см. раздел 4.3). Кроме того, перед началом лечения требуется коррекция других состояний, при которых имеются нарушения метаболизма минеральных веществ (например, дефицит витамина D и гипопаратиреоз). У пациентов с такими состояниями во время терапии препаратом Алендроновая кислота необходимо регулярно проводить контроль концентрации кальция в сыворотке крови и симптомов гипокальциемии.

Из-за увеличения минерализации костной ткани во время приема алендроната у пациентов может наблюдаться снижение концентраций кальция и фосфатов в сыворотке крови, особенно на фоне приема глюкокортикоидов, которые могут подавлять всасывание кальция. Как правило, снижение незначительное и протекает бессимптомно. Однако были редкие сообщения о симптоматической гипокальциемии,

которая иногда может протекать тяжело и чаще возникает у пациентов с предрасположенностью за счет таких состояний, как гипопаратиреоз, дефицит витамина D и нарушение всасывания кальция.

Достаточное поступление в организм кальция и витамина D особенно важно для пациентов, принимающих глюкокортикоиды.

Вспомогательные вещества

Препарат Алендроновая кислота содержит лактозу. Пациентам с непереносимостью галактозы, врожденной недостаточностью лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует применять данный препарат.

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной таблетке, т.е. практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Вероятнее всего, одновременный прием пищи, напитков (включая минеральную воду), препаратов кальция, антацидов и некоторых лекарственных препаратов для приема внутрь влияет на абсорбцию алендроната. Поэтому после приема алендроната следует выждать как минимум 30 минут перед приемом других пероральных лекарственных препаратов (см. разделы 4.2 и 5.2).

Других клинически значимых взаимодействий с лекарственными препаратами не ожидается. В клинических исследованиях ряд пациентов получали эстрогены (интравагинально, трансдермально или перорально) на фоне приема алендроната. При этом не наблюдалось никаких нежелательных явлений, которые можно было бы связать с их одновременным применением.

Поскольку применение нестероидных противовоспалительных препаратов связано с раздражением желудочно-кишечного тракта, следует соблюдать осторожность при одновременной терапии алендронатом.

Хотя специальные исследования взаимодействий не проводились, в клинических исследованиях алендронат применяли одновременно с самыми разными часто назначаемыми рецептурными препаратами без каких-либо явлений, указывающих на клинически значимые нежелательные взаимодействия.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Алендронат не следует принимать при беременности. Достоверных данных по применению алендроната у беременных нет. Исследования на животных не выявили прямых вредных эффектов на беременность, развитие эмбриона/плода или постнатальное развитие. У крыс, которым во время беременности вводили алендронат, наблюдали дистоцию на фоне гипокальциемии (см. раздел 5.3).

Период лактации

Неизвестно, экскретируется ли алендронат в грудное молоко. Учитывая показание к применению алендроната, его не следует применять кормящим женщинам.

Фертильность

Бисфосфонаты встраиваются в костный матрикс, из которого постепенно высвобождаются в кровоток. Количество бисфосфоната, встроенного в костную ткань взрослых, и, следовательно, количество высвобожденного в кровоток зависит от применяемых дозировок бисфосфоната и длительности его применения (см. раздел 5.2). Данных о воздействии на человеческий плод нет. В любом случае существует теоретический риск вреда для плода, который, в первую очередь, затрагивает костную ткань, если после прекращения полного курса лечения бисфосфонатами женщина становится беременной. Воздействие таких переменных, как время между

прекращением курса лечения бисфосфонатами и зачатием, характером применяемого бисфосфоната и способом применения (внутривенный или пероральный), на риск, не изучалось.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния препарата Алендроновая кислота на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Однако сообщалось о некоторых нежелательных реакциях препарата Алендроновая кислота, которые могут у некоторых пациентов влиять на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Пациенты могут по-разному реагировать на препарат Алендроновая кислота (см. раздел 4.8).

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В ходе однолетнего исследования с участием женщин в период постменопаузы с остеопорозом общие профили безопасности при применении алендроната в дозе 70 мг 1 раз в неделю (n=519) и алендроната в дозе 10 мг 1 раз сутки (n=370) были в целом схожи.

В ходе двух исследований, продолжавшихся 3 года, с практически идентичным дизайном проведения, с участием женщин в период постменопаузы (алендронат 10 мг: n=196, плацебо: n=397), профили безопасности алендроната в дозе 10 мг/сут и плацебо были в целом схожи.

Нежелательные явления, описанные в ходе исследований, возможно, вероятно или определенно связанные с приемом препаратов, представлены ниже. Нежелательные явления наблюдались или у $\geq 1\%$ пациентов в группах лечения в однолетнем исследовании, или у $\geq 1\%$ пациентов, принимавших алендронат в дозе 10 мг/сут, в случае если частота нежелательных явлений была выше по сравнению с группой плацебо в трехлетнем исследовании.

	1-годичное исследование		3-годичное исследование	
	алендронат в дозе 70 мг 1 раз в неделю (n=519) %	алендронат в дозе 10 мг 1 раз в сутки (n=370) %	алендронат в дозе 10 мг 1 раз в сутки (n = 196) %	плацебо (n = 397) %
<i>желудочно-кишечные нарушения</i>				
боль в животе	3,7	3,0	6,6	4,8
диспепсия	2,7	2,2	3,6	3,5
кислая отрыжка	1,9	2,4	2,0	4,3
тошнота	1,9	2,4	3,6	4,0
вздутие живота	1,0	1,4	1,0	0,8
запор	0,8	1,6	3,1	1,8
диарея	0,6	0,5	3,1	1,8
дисфагия	0,4	0,5	1,0	0
метеоризм	0,4	1,6	2,6	0,5
гастрит	0,2	1,1	0,5	1,3
язва желудка	0	1,1	0	0
язва пищевода	0	0	1,5	0

17725-2018

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

<i>нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>				
скелетно-мышечная боль (боль в костях, мышцах или суставах)	2,9	3,2	4,1	2,5
судороги мышц	0,2	1,1	0	1,0
<i>нарушения со стороны нервной системы</i>				
головная боль	0,4	0,3	2,6	1,5

Таблица нежелательных реакций

В клинических исследованиях и/или в период постмаркетингового применения сообщалось о следующих нежелательных явлениях: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (невозможно оценить на основе имеющихся данных).

Системно-органные классы	Нежелательная реакция	Частота
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	реакции гиперчувствительности, включая крапивницу и ангионевротический отек	Редко
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	симптоматическая гипокальциемия, часто возникает при предрасположенности за счет других состояний ¹	Редко
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	головная боль, головокружение ²	Часто
	дисгевзия ²	Нечасто
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	воспаление глаз (увеит, склерит, эписклерит)	Нечасто
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	вертиго ²	Часто
	остеонекроз наружного слухового прохода (нежелательные реакции класса бисфосфонатов)	Очень редко
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	боль в животе, диспепсия, запор, диарея, метеоризм, язва пищевода ³ , дисфагия ³ , вздутие живота, кислая отрыжка	Часто
	тошнота, рвота, гастрит, эзофагит ³ , эрозии пищевода ³ , мелена ²	Нечасто
	сужение пищевода ³ , изъязвление ротоглотки ³ , поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (перфорация, язвы, кровотечение) ¹	Редко
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	алопеция ² , зуд ²	Часто
	сыпь, эритема	Нечасто
	фотодерматоз, тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз ⁴	Редко
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и</i>	скелетно-мышечные боли (в костях, мышцах или суставах), иногда могут быть сильными ^{1,2}	Очень часто
	припухлость суставов ²	Часто

соединительной ткани	остеонекроз челюсти ^{1,4} , переломы диафиза бедренной кости и атипичные переломы в подвертельной области (нежелательные реакции класса бисфосфонатов)	Редко
Общие нарушения и реакции в месте введения	астения ² , периферический отек ²	Часто
	транзиторные симптомы острой фазы ответа (миалгия, недомогание и в редких случаях повышение температуры), обычно возникают в начале терапии ²	Нечасто

¹ См. раздел 4.4.
² В клинических исследованиях частота в группе алендроната и в группе плацебо была одинаковой.
³ См. разделы 4.2 и 4.4.
⁴ Эта нежелательная реакция была идентифицирована в рамках постмаркетингового надзора. Частота установлена на основании данных релевантных клинических исследований.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Симптомы

Последствиями передозировки алендроната при приеме внутрь могут быть гипокальциемия, гипофосфатемия и нежелательные явления со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (расстройство желудка, изжога, эзофагит, гастрит или язва).

Лечение

Специальная информация по лечению передозировки алендроната отсутствует. Для связывания алендроната пациенту следует дать молоко или антациды. Из-за риска раздражения пищевода нельзя вызывать рвоту, пациент должен оставаться в вертикальном положении.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Средства, влияющие на структуру и минерализацию костей. Бисфосфонаты.

Код АТХ: M05BA04.

Механизм действия

Алендронат относится к бисфосфонатам – соединениям, которые, локализуясь в зонах активной резорбции кости, под остеокластами, ингибируют процесс резорбции костной

17725-2018



ткани, обусловленный остеокластами, не оказывая прямого влияния на процесс образования новой костной ткани. Доклинические исследования показали преимущественную локализацию алендроната в зонах активной резорбции кости. Ингибируя активность остеокластов, алендронат не оказывает влияние на рекрутирование или прикрепление остеокластов. Во время лечения алендронатом формируется нормальная костная ткань.

Клиническая эффективность и безопасность

Остеопороз у женщин в постменопаузе.

Остеопороз определяется как снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), измеряемая в позвоночнике или шейке бедренной кости, на 2,5 SD (стандартное отклонение) по сравнению со средним показателем молодых, здоровых людей или как имевший место перелом вследствие хрупкости костей, независимой от МПКТ.

Терапевтическая эквивалентность алендроната в дозе 70 мг, принимаемого один раз в неделю ($n = 519$), и алендроната в дозе 10 мг в день, принимаемого один раз в сутки ($n = 370$), была показана в однолетнем многоцентровом исследовании женщин с остеопорозом в постменопаузе. Среднее увеличение МПКТ поясничных позвонков по сравнению с исходным значением за один год составило 5,1% (95% ДИ: 4,8, 5,4%) в группе, принимавшей 70 мг один раз в неделю, и 5,4% (95% ДИ: 5,0, 5,8%) в группе, принимавшей 10 мг один раз в сутки. Среднее увеличение МПКТ шейки бедренной кости составляло 2,3% и 2,9% и МПКТ бедра 2,9% и 3,1% в группе, принимавшей 70 мг один раз в неделю, и в группе, принимавшей 10 мг один раз в сутки, соответственно. В обеих группах также были сходные значения увеличения МПКТ других участков скелета.

Влияние алендроната на костную массу и частоту переломов у женщин в постменопаузе изучалось в двух исследованиях начальной эффективности идентичного дизайна ($n = 994$), а также в исследовании терапии переломов (FIT: $n = 6459$).

В исследованиях начальной эффективности увеличение средней минеральной плотности костной ткани (МПКТ) при приеме алендроната 10 мг/сутки по сравнению с плацебо через три года составляло 8,8%, 5,9% и 7,8% для позвоночника, шейки бедренной кости и вертела, соответственно. Общая МПКТ тела также значительно увеличилась. Количество пациентов с одним или несколькими переломами позвонков снизилось на 48% (3,2% в группе алендроната по сравнению с 6,2% в группе плацебо) среди пациентов, получавших алендронат, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Во время двухлетнего периода продления этих исследований МПКТ позвоночника и вертела продолжали увеличиваться, а значения МПКТ шейки бедренной кости и всего тела оставались неизменными.

Исследования FIT состояло из двух плацебо-контролируемых исследований с применением алендроната ежедневно (5 мг ежедневно в течение двух лет и 10 мг ежедневно в течение одного года или двух лет дополнительно):

- FIT 1: трехлетнее исследование, в которое было включено 2027 пациентов с по меньшей мере одним исходным переломом позвоночника (компрессионным). В этом исследовании при ежедневном приеме алендроната отмечалось снижение частоты ≥ 1 нового перелома позвоночника на 47% (7,9% в группе алендроната по сравнению с 15% в группе плацебо). Кроме того, было установлено статистически значимое снижение частоты переломов бедра (1,1% по сравнению с 2,2%, снижение на 51%);
- FIT 2: четырехлетнее исследование, в которое было включено 4432 пациента с низкой костной массой, но без исходного перелома позвоночника. В этом исследовании при анализе подгруппы женщин с остеопорозом (37% от общей численности популяции с состоянием, которое соответствует приведенному выше определению остеопороза) наблюдалось значительное различие в частоте переломов

бедр (1% в группе алендроната по сравнению с 2,2% в группе плацебо, снижение на 56%) и в частоте ≥ 1 перелома позвоночника (2,9% по сравнению с 5,8%, снижение на 50%).

Результаты лабораторных исследований

В клинических исследованиях бессимптомное, небольшое и временное снижение концентрации кальция и фосфатов в сыворотке крови наблюдалось соответственно примерно у 18% и 10%, пациентов, принимающих алендронат в дозе 10 мг/сут по сравнению с примерно 12 и 3% пациентами, принимающих плацебо. Тем не менее частота снижения концентрации кальция в сыворотке до $< 8,0$ мг/дл (2,0 ммоль/л) и фосфатов в сыворотке до $\leq 2,0$ мг/дл (0,65 ммоль/л) были сходны в обеих группах лечения.

Исследования применения алендроната у детей

Применение алендроната натрия изучалось у небольшого количества пациентов с несовершенным остеогенезом в возрасте до 18 лет. Результаты являются недостаточными для обоснования применения алендроната натрия у детей с несовершенным остеогенезом.

5.2 Фармакокинетические свойства

5.2.1 Абсорбция

Средняя биодоступность алендроната при пероральном приеме в дозовом интервале от 5 мг до 70 мг после ночного голодания и за два часа до стандартного завтрака у женщин составляет 0,64% относительно введенной внутривенно контрольной дозы. Биодоступность сходным образом снижалась до расчетных 0,46% и 0,39 % при приеме алендроната за час или полчаса до стандартного завтрака. В исследованиях остеопороза алендронат был эффективен при введении не менее чем за 30 минут до первого приема пищи или напитков.

Биодоступность алендроната при приеме за завтраком или не позднее 2 часов после завтрака (стандартный завтрак) была ничтожно мала. При одновременном приеме алендроната с кофе или апельсиновым соком биодоступность снижалась приблизительно на 60%.

У здоровых добровольцев преднизолон при пероральном приеме (20 мг три раза в день в течение пяти дней) не вызывал клинически значимых изменений биодоступности алендроната (среднее увеличение в интервале от 20% до 44%).

5.2.2 Распределение

Исследования на крысах показали, что алендронат после внутривенного введения в дозе 1 мг/кг временно распределяется в мягкие ткани, но затем быстро перераспределяется в костную ткань или выводится с мочой. Средний объем распределения в равновесном состоянии, исключая костную ткань, составляет у человека не менее 28 литров. Концентрации в плазме крови после перорального приема терапевтических доз слишком низки для выявления (5 мг/мл). Связывание с белками плазмы крови составляет приблизительно 78%.

5.2.3 Метаболизм

Данных о том, что алендронат метаболизируется в организме человека и животных, нет.

5.2.4 Выведение

После однократного внутривенного введения $[^{14}\text{C}]$ -алендроната приблизительно 50% радиоактивности выводится с мочой в течение 72 часов, а небольшая часть с фекалиями (в фекалиях радиоактивность может вообще отсутствовать). После однократного внутривенного введения 10 мг алендроната почечный клиренс составлял 71 мл/мин, а системный клиренс не превышал 200 мл/мин. Концентрации в плазме крови снижались более чем на 95% в течение 6 часов после внутривенного введения.

1772Б-2018



Конечный период полувыведения у людей оценивался периодом более чем в 10 лет, что отражает скорость высвобождения алендроната из костей скелета. У крыс алендронат выводится без участия кислотной или основной транспортных систем почек, и, таким образом, нарушения экскреции других лекарственных препаратов с помощью данных систем у человека не ожидается.

5.2.5 Отдельные группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Доклинические исследования показывают, что препарат, который не накапливается в костях, быстро выводится с мочой. У животных после многократного введения препарата кумулятивными дозами внутривенно до 35 мг/кг не выявлены признаки насыщения костной ткани. Несмотря на отсутствие клинической информации, вероятно, выведение алендроната почками будет снижено у пациентов с нарушением функции почек (как и у животных). Поэтому у пациентов с нарушением функции почек можно ожидать большей аккумуляции алендроната в костной ткани.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не показывают особой опасности для людей на основе результатов стандартных исследований фармакологии безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности и канцерогенного потенциала. Исследования на крысах показали, что применение алендроната во время беременности было ассоциировано с дистоцией, которая, в свою очередь, была связана с гипокальциемией. В исследованиях с высокими дозами крысы показали повышенную частоту неполного окостенения плода. Актуальность для людей неизвестна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, лактоза безводная.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 4 таблетки в контурной ячейковой упаковке (блистере) из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги ГУ ФТЛ. Один блистер вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

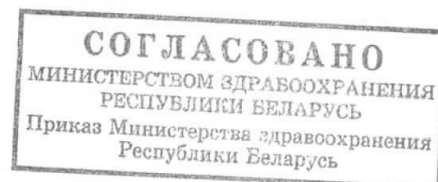
Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



17725-2018

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ****9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ**

Дата первой регистрации: 04 марта 2013 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА