

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Алендронат

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Алендронат

Международное непатентованное наименование: алендроновая кислота

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

Каждая таблетка содержит:

Активное вещество: алендронат натрия тригидрат в количестве эквивалентном 70 мг алендроновой кислоты.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 216,63 мг, лактоза безводная 35,0 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмал гликолят, примогель) 3,5 мг, магния стеарат 3,5 мг.

Описание:

Таблетки круглые белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской.

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения заболеваний костей; средства, влияющие на структуру и минерализацию костей; бисфосфонаты.

Код АТХ: M05BA04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Алендроновая кислота относится к бисфосфонатам – соединениям, которые на клеточном уровне локализуются преимущественно в зонах активной резорбции кости, под остеокластами. Алендроновая кислота не влияет на присоединение остеокластов, но угнетает их активность, тем самым ингибирует процесс резорбции костной ткани, не оказывая прямого влияния на процесс образования новой костной ткани. Во время лечения препаратом формируется нормальная костная ткань, в матрикс которой встраивается алендроновая кислота. Лечение алендроновой кислотой сокращает ремоделирование кости (то есть количество мест, в которых ремоделируется кость) при этом остеогенез в местах

ремоделирования превышает резорбцию кости, что ведет к нарастающему росту костной массы.

Фармакокинетика

Всасывание

Биодоступность алендроновой кислоты у женщин при приеме внутрь натощак не позднее, чем за 2 часа до завтрака в дозе 70 мг составляет 0,64%; у мужчин она составляет 0,6%. При приеме за 30-60 мин до еды биодоступность снижается на 40% по сравнению с дозой, принятой за 2 ч перед едой. Биодоступность алендроновой кислоты значительно снижается, если препарат принимается менее чем за 30 минут до приема пищи или жидкости, биодоступность минимальна при приеме вместе с пищей или в течение двух часов после еды. Совместный прием алендроновой кислоты с кофе или апельсиновым соком снижает ее биодоступность приблизительно на 60%.

Распределение

Средний объем распределения алендроновой кислоты в равновесном состоянии (за исключением костной ткани) составляет, по меньшей мере, 28 л. При приеме терапевтических доз концентрация алендроновой кислоты в плазме крови незначительна (менее 5 нг/мл). Связывание алендроновой кислоты с белками плазмы составляет приблизительно 78%.

Метаболизм

Нет подтверждений того, что алендроновая кислота подвергается метаболизму в организме человека или животных.

Выведение

После однократного внутривенного введения алендроновой кислоты, меченной атомами углерода ^{14}C , приблизительно 50% выводится почками в течение 72 часов; выведение меченого вещества с калом не определялось или было незначительным. После однократного внутривенного введения 10 мг алендроновой кислоты ее почечный клиренс составлял 71 мл/мин, а системный клиренс не превышал 200 мл/мин. Через 6 часов после внутривенного введения концентрация в плазме крови снижается более чем на 95%. Конечный период полувыведения превышает 10 лет, что отражает высвобождение алендроновой кислоты из костной ткани.

Алендроновая кислота выводится почками. Несколько большее накопление алендроновой кислоты в костной ткани можно ожидать у пациентов с нарушением функции почек.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пол

Биодоступность алендроновой кислоты существенно не отличается у мужчин и женщин.

Раса

Фармакокинетические различия по расовому признаку не были изучены.

Пациенты пожилого возраста

Биодоступность и выведение алендроновой кислоты сходны у пожилых и молодых пациентов.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени нет необходимости корректировать дозу алендроновой кислоты, поскольку она не метаболизируется и не выводится с желчью.

Пациенты с нарушением функции почек

У здоровых добровольцев алендроновая кислота, не накапливающаяся в костной ткани, быстро выводится с мочой. Контролируемых фармакокинетических исследований по применению алендроновой кислоты при почечной недостаточности нет, но у пациентов с выраженным нарушением функции почек выведение алендроновой кислоты будет снижено. Поэтому можно ожидать несколько большее накопление алендроновой кислоты в костной ткани у пациентов с нарушением функции почек.

При клиренсе креатинина от 35 до 60 мл/мин коррекции дозы не требуется. Применять алендроновую кислоту у пациентов с клиренсом креатинина менее 35 мл/мин не рекомендуется в связи с отсутствием опыта применения.

Показания к применению

Остеопороз у женщин в постменопаузе (профилактика переломов костей, в т.ч. переломов бедра и компрессионных переломов позвоночника), лечение остеопороза у мужчин с целью предотвращения возникновения переломов.

Противопоказания

- Дефицит витамина D.
- Заболевания пищевода и другие состояния/факторы, замедляющие его опорожнение, например, стриктура (сужение) или ахалазия.
- Неспособность стоять или сидеть прямо в течение 30 минут после приема препарата.
- Гиперчувствительность к алендроновой кислоте или любому вспомогательному веществу препарата.
- Гипокальциемия.
- Тяжелые нарушения минерального обмена.

-Хроническая почечная недостаточность (при клиренсе креатинина менее 35 мл/мин увеличивается риск кумуляции алендроновой кислоты).

-Беременность и период грудного вскармливания.

-Детский возраст до 18 лет, в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения алендроновой кислоты в данной возрастной категории.

-Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

-При обострении заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, таких как дисфагия, заболевания пищевода, эзофагит, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки.

-При серьезных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, перенесенных в предшествующие 12 месяцев, например, пептическая язва, желудочно-кишечное кровотечение, хирургическое вмешательство на верхних отделах желудочно-кишечного тракта, за исключением пилоропластики.

-При предрасположенности к гипокальциемии (мальабсорбция кальция, гипопаратиреоз).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение алендроновой кислоты во время беременности противопоказано. Нет данных о применении алендроновой кислоты у беременных женщин, однако в исследованиях на животных были выявлены нарушения формирования костной ткани плода при применении высоких доз алендроновой кислоты и дисфункция родовой деятельности, связанная с гипокальциемией.

Бисфосфонаты встраиваются в костный матрикс, из которого они постепенно высвобождаются в течение нескольких лет. Количество бисфосфоната, инкорпорированного в костную ткань женщины и высвобождаемого из нее в системный кровоток, прямо связаны с дозами и длительностью лечения. Существует теоретический риск влияния на плод (в особенности на костную ткань), если беременность наступает после прохождения курса терапии бисфосфонатами. Нет данных о прямом эмбриотоксическом или тератогенном действии. Влияние таких факторов риска на плод, как время между прекращением терапии бисфосфонатами и наступлением беременности, пути введения (внутривенное, пероральное), не изучалось.

Период грудного вскармливания

Данные о выведении алендроновой кислоты с грудным молоком отсутствуют. Препарат Алендронат не следует назначать женщинам в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Для лечения остеопороза у женщин и у мужчин препарат назначают в дозе 70 мг (1 таблетка) один раз в неделю.

Алендронат необходимо принимать утром, внутрь, не разжевывая, желательно за 2 часа, но не менее чем за 30 минут до первого приема пищи, питья или приема других лекарственных средств, запивая только чистой не минерализованной водой. Другие напитки (включая минеральную воду), еда и некоторые лекарственные средства могут снизить всасывание алендроновой кислоты. Таблетку нельзя крошить, жевать или рассасывать во рту из-за возможного образования язв в ротовой полости и глотке.

Для облегчения поступления в желудок и, тем самым, уменьшения раздражения пищевода, Алендронат следует принимать утром сразу после подъема с постели, запивая полным стаканом воды (не менее 200 мл). После этого пациентам не следует ложиться до первого приема пищи, который следует производить как минимум через 30 минут после приема препарата. Алендронат не следует принимать в горизонтальном положении, перед сном или перед подъемом с постели. Несоблюдение этих указаний может увеличить риск побочных реакций со стороны пищевода.

Пациентам следует дополнительно принимать препараты кальция и витамина D, если их поступление в организм с пищей является недостаточным.

В случае пропуска приема очередной еженедельной дозы препарата следует принять 1 таблетку Алендроната в ближайший день, утром. Не рекомендуется принимать 2 таблетки в 1 день. В дальнейшем следует вернуться к приему Алендроната 1 раз в неделю, в тот же день недели, который был выбран для приема препарата изначально.

Оптимальная длительность применения препарата не установлена. Необходимость продолжения терапии бисфосфонатами должна оцениваться на регулярной основе на основании соотношения польза – риск применения препарата Алендронат для каждого пациента, особенно после 5 и более лет применения.

Для пожилых пациентов, пациентов с нарушением функции печени и пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина от 35 до 60 мл/мин) коррекции доз не требуется. В связи с отсутствием данных Алендронат противопоказан для применения у больных с более тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <35 мл/мин).

Исследований применения алендроновой кислоты (70 мг один раз в неделю при лечении остеопороза, индуцированного глюкокортикостероидами, не проводилось).

Побочное действие

Следующие нежелательные явления сообщались во время клинических исследований и/или пострегистрационного применения.

Частота нежелательных явлений, установлена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$, в том числе отдельные случаи), частота неизвестна (не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны иммунной системы: редко: реакции гиперчувствительности, включая крапивницу, и отек Квинке.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: редко: симптоматическая гипокальциемия, часто на фоне факторов предрасположенности.

Нарушения со стороны нервной системы: часто: головная боль, головокружение; нечасто: нарушение вкусовых ощущений.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто: воспаление органов зрения (увеит, склерит, эписклерит).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто: системное головокружение; очень редко: остеонекроз наружного слухового канала (нежелательная реакция класса бисфосфонатов).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто: боль в животе, диспепсия, запор, диарея, метеоризм, язва пищевода, дисфагия, вздутие живота, кислая отрыжка; нечасто: тошнота, рвота, гастрит, эзофагит, эрозия пищевода, мелена; редко: стриктура пищевода, изъязвление пищевода, нарушения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (перфорация, язвы, кровотечение).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто: алопеция, зуд; нечасто: кожная сыпь, эритема; редко: кожная сыпь со светочувствительностью, тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто: скелетно-мышечная боль (в костях, мышцах или суставах), иногда сильная боль; часто: припухлость суставов; редко: локальный остеонекроз челюсти, ассоциированный главным образом с предшествующей экстракцией зуба и/или локальной инфекцией (включая

остеомиелит), часто с медленным выздоровлением, атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости (нежелательная реакция класса бисфосфонатов); частота неизвестна: низкоэнергетические переломы костей, кроме бедренной.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто: астения, периферический отек; нечасто: преходящие симптомы как реакция острой фазы (миалгия, недомогание и редко – лихорадка), обычно в связи с началом лечения.

Передозировка

При пероральной передозировке могут возникать гипокальциемия, гипофосфатемия и побочные реакции со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, такие как расстройство пищеварения, изжога, эзофагит, гастрит, язвы желудка или пищевода.

Специфического лечения передозировки алендроновой кислоты нет. Для связывания алендроновой кислоты нужно дать выпить молоко или принять содержащие кальций антациды. В связи с риском раздражения пищевода рвоту вызывать не следует, и больной должен сохранять полностью вертикальное положение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Всасывание алендроновой кислоты может нарушиться, если она принимается одновременно с препаратами кальция (включая пищевые добавки), антацидами и другими пероральными препаратами, а также с пищей, напитками, в том числе с минеральной водой. В связи с этим интервал между приемом Алендроната и других лекарственных средств, принимаемых внутрь, и пищевых добавок, должен составлять не менее 30 минут.

В клинических исследованиях у пациентов, принимавших препараты эстрогена (интравагинально, трансдермально или внутрь) одновременно с алендроновой кислотой, не было выявлено клинически значимого взаимодействия.

Известно, что внутривенное введение ранитидина удваивает биодоступность алендроновой кислоты при пероральном приеме.

При одновременном применении алендроновой кислоты и глюкокортикостероидов не было выявлено клинически значимого лекарственного взаимодействия в отношении влияния на связывание с белками, почечной экскреции и метаболизма.

Алендронат может быть назначен пациентам, принимающим нестероидные противовоспалительные препараты. В трехлетнем контролируемом клиническом исследовании (n=2027), во время которого большинство пациентов принимало в качестве сопутствующей терапии нестероидные противовоспалительные препараты, количество нежелательных явлений, относящихся к верхним отделам желудочно-кишечного тракта, было

сходным у пациентов, получавших алендроновую кислоту в дозе 5 мг и 10 мг в сутки, и у пациентов, получавших плацебо. Нестероидные противовоспалительные препараты, в том числе ацетилсалициловая кислота, могут усиливать побочные действия алендроновой кислоты со стороны желудочно-кишечного тракта. Поэтому применение нестероидных противовоспалительных препаратов одновременно с алендроновой кислотой должно назначаться с осторожностью.

Есть данные, что биодоступность алендроновой кислоты незначительно уменьшается при совместном применении с левотироксином у здоровых людей.

Особые указания

Алендронат может вызывать местное раздражение слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В связи с этим во время приема Алендроната следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта, например, при дисфагии, заболеваниях пищевода, гастрите, дуодените, язве, серьезном заболевании желудочно-кишечного тракта, перенесенном в предшествующие 12 месяцев, например, при пептической язве, а также при активном желудочно-кишечном кровотечении, хирургической операции на верхних отделах желудочно-кишечного тракта, за исключением пилоропластики. Для пациентов с диагностированным пищеводом Барретта вопрос о назначении Алендроната должен решаться индивидуально на основании оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску.

При лечении алендроновой кислотой известны случаи побочных реакций со стороны пищевода (эзофагит, язва или эрозия пищевода), иногда протекавших в тяжелой форме и требовавших стационарного лечения, и в редких случаях осложнявшихся формированием стриктуры. В связи с этим врачам необходимо уделять особое внимание любым признакам или симптомам, указывающим на возможные нарушения со стороны пищевода, а пациенты должны быть предупреждены о необходимости прекращения приема Алендроната и обращения к врачу при появлении симптомов раздражения пищевода, таких как дисфагия, боль при глотании или боль за грудиной, появление или усиление изжоги.

Риск возникновения тяжелых нежелательных явлений со стороны пищевода выше у пациентов, нарушающих рекомендации по приему препарата: нельзя принимать горизонтальное положение после употребления препарата и/или принимать его, не запивая, согласно рекомендациям, полным стаканом воды (не менее 200 мл), и/или продолжать принимать его при появлении симптомов раздражения пищевода. Пациенты, которые не

могут выполнять указания по дозированию в силу психического заболевания, должны принимать лечение Алендронатом под соответствующим контролем.

Пациентов следует предупредить, что при случайном пропуске приема препарата Алендронат один раз в неделю, они должны принять одну таблетку утром ближайшего дня. Не следует принимать две дозы препарата в один день, но в последующем надо вернуться к приему препарата один раз в неделю в тот день недели, который был выбран в начале лечения.

При наличии гипокальциемии уровень кальция в крови необходимо нормализовать до начала лечения Алендронатом. Дефицит витамина D также должен быть устранен. У пациентов с данными нарушениями в ходе лечения Алендронатом необходимо контролировать содержание кальция в сыворотке крови и симптомы гипокальциемии.

В связи с тем, что алендроновая кислота увеличивает содержание минеральных веществ в костной ткани, может наблюдаться небольшое бессимптомное снижение концентрации кальция и фосфатов в сыворотке крови, особенно при костной болезни Педжета, с исходно значительно повышенной скоростью метаболизма костной ткани, а также у пациентов, получающих глюкокортикоиды, что сопровождается возможным уменьшением всасывания кальция. Обычно такое снижение небольшое и бессимптомное. Тем не менее, известны редкие случаи симптоматической гипокальциемии, которая иногда достигала тяжелой степени и развивалась у пациентов с соответствующей предрасположенностью (например, гипопаратиреоз, дефицит витамина D и мальабсорбция кальция). Особенно важно обеспечить адекватное поступление в организм кальция и витамина D у этих пациентов.

Стоматология

У пациентов, принимающих бисфосфонаты, в том числе алендроновую кислоту, отмечались случаи локального остеонекроза челюсти, ассоциированного главным образом с предшествующей экстракцией зуба и/или местной инфекцией (включая остеомиелит), часто с медленным выздоровлением.

В большинстве случаев локальный остеонекроз челюсти на фоне приема бисфосфонатов возникает у онкологических пациентов, получающих бисфосфонаты внутривенно. Также известны случаи остеонекроза челюсти у пациентов с остеопорозом, принимавших бисфосфонаты перорально.

К факторам риска для локального остеонекроза челюсти относятся инвазивные зубоврачебные процедуры (например, удаление зуба, зубные импланты, хирургические операции на кости), онкологическое заболевание, сопутствующая терапия (например, химиотерапия, лучевая терапия, кортикостероиды), недостаточная гигиена полости рта,

сопутствующие патологии (например, заболевания пародонта и/или другие заболевания зубов, анемия, коагулопатия, инфекция, неправильно сидящие зубные протезы) и курение.

Имеются данные о том, что риск остеонекроза челюсти повышается при совместном применении бисфосфонатов и ингибиторов ангиогенеза.

Перед началом терапии пероральными бисфосфонатами пациентам с неудовлетворительным стоматологическим статусом рекомендуется стоматологический осмотр и превентивные лечебные мероприятия. Во время курса бисфосфонатов таким пациентам рекомендуется по возможности избегать инвазивных стоматологических процедур. Если у пациента развился остеонекроз челюсти во время терапии бисфосфонатами, хирургическое стоматологическое лечение может ухудшить его состояние. Пациенты, у которых во время лечения бисфосфонатом развился локальный остеонекроз челюсти, должны находиться под наблюдением хирурга-стоматолога. Следует рассмотреть необходимость прекращения терапии бисфосфонатом на основании оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску для конкретного пациента.

Во время терапии бисфосфонатами следует разъяснить пациентам важность правильной гигиены полости рта, профилактических осмотров, а также предупредить их о необходимости сообщения о любых симптомах со стороны полости рта, например, подвижности зубов, боли или появлении припухлости.

Скелетно-мышечные боли

Отмечались сильные, иногда инвалидизирующие боли в костях, суставах и/или мышцах у пациентов, принимающих бисфосфонаты (в том числе алендроновую кислоту), назначенные для лечения остеопороза, в большинстве своем у женщин в постклимактерическом периоде. Симптомы появляются в период от одного дня до нескольких месяцев после начала приема препарата. При развитии тяжелых симптомов прием препарата необходимо прекратить. У большинства пациентов симптомы проходят после прекращения приема препарата.

При появлении сильных скелетно-мышечных болей пациенту следует проинформировать об этом врача.

Низкоэнергетические переломы, включая атипичные переломы бедренной кости

Сообщалось о возникновении низкоэнергетических переломов, включая атипичные подвертельные переломы или переломы проксимальных отделов диафиза бедренной кости и переломы других костей, у небольшого количества пациентов, принимавших бисфосфонаты, главным образом у пациентов, получающих длительную терапию остеопороза. Такие переломы происходят после незначительной травмы или без нее. Поперечные или косые

переломы могут возникнуть по всей длине бедра от малого вертела бедренной кости до надмышелкового расширения. Переломы часто бывают двусторонними, поэтому у пациентов с переломом бедра, принимающих бисфосфонаты, следует обследовать второе (контралатеральное) бедро. Известно, что данные переломы плохо срастаются. Некоторые пациенты за недели или месяцы до возникновения полного перелома испытывали продромальные боли в пораженной области, часто связанные с характерной рентгенологической картиной стрессового перелома.

Количество сообщений было очень небольшим, кроме того, стрессовые переломы со сходными клиническими особенностями возникают и у пациентов, не принимающих бисфосфонаты. Пациентов со стрессовыми переломами необходимо обследовать с оценкой известных причин и факторов риска (например, дефицит витамина D, нарушения всасывания, применение глюкокортикостероидов, стрессовый перелом в анамнезе, артрит или перелом нижних конечностей, чрезмерные или увеличенные нагрузки, сахарный диабет, хронический алкоголизм) и предоставить им надлежащую ортопедическую помощь. До получения результатов обследования следует рассмотреть вопрос о прекращении приема бисфосфонатов у пациентов со стрессовыми переломами, низкоэнергетическими переломами, включая атипичный перелом бедра, исходя из оценки соотношения польза/риск в каждом конкретном случае. Во время терапии бисфосфонатами следует рекомендовать пациентам сообщать о любых болях в бедре или паховой области. Всех пациентов, поступивших с такими жалобами, необходимо осматривать на предмет неполного перелома бедренной кости.

Имеются редкие сообщения о тяжелых кожных реакциях на фоне приема алендроновой кислоты, включая синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз).

Данный лекарственный препарат содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать данный лекарственный препарат.

Сообщалось о таком нежелательном явлении, как остеонекроз наружного слухового канала, который был преимущественно ассоциирован с длительным применением алендроновой кислоты. Возможные факторы риска развития остеонекроза наружного слухового канала включают применение стероидов, химиотерапию, травмы.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследований по влиянию алендроновой кислоты на способность управлять транспортными средствами и работу с точными механизмами не проводилось. Однако, учитывая

возможность развития побочных реакций (головокружение и других), следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, точными механизмами и воздерживаться от выполнения указанных видов деятельности в случае развития побочных эффектов.

Форма выпуска

Таблетки 70 мг.

По 4 таблетки в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28 таблеток в банки полимерные из полиэтилентерефталата с крышками из полиэтилена для упаковки лекарственных средств.

По 1, 2 или 3 контурных ячейковых упаковки по 4 таблетки или по 1 банке полимерной вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения/Производитель/ Претензии и рекламации направлять по адресу:

Закрытое акционерное общество «Березовский фармацевтический завод» (ЗАО «БФЗ»)

Адрес: 623704, Свердловская обл., г. Березовский, ул. Кольцевая, зд.13А

тел./факс: +7(343) 215-89-01

e-mail: info@uralbfz.ru