

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

FOSAMAX 70, 70 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 113,4 mg laktozy bezwodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Białe, owalne tabletki, z wytłoczonym obrysem kości z jednej strony i numerem '31' z drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Fosamax 70 jest wskazany do stosowania w leczeniu osteoporozy u dorosłych kobiet po menopauzie. Fosamax 70 zmniejsza ryzyko złamań kręgow i szyjki kości udowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletki 70 mg raz na tydzień. Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdego pacjenta indywidualnie w oparciu o korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem produktu Fosamax 70, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych nie stwierdzono zależności od wieku różnicy skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania alendronianu. Z tego względu nie jest konieczna zmiana dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate, GFR) większym niż 35 ml/min. Ze względu na brak danych stosowanie alendronianu nie jest zalecane u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i GFR mniejszym niż 35 ml/min.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować sodu alendronianu u dzieci w wieku poniżej 18 lat z powodu niewystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia w schorzeniach związanych z osteoporozą u dzieci i młodzieży (patrz także punkt 5.1).

Sposób podawania

Podanie doustne.

W celu zapewnienia odpowiedniego wchłaniania alendronianu:

Fosamax 70 należy stosować co najmniej na 30 minut przed pierwszym posiłkiem, napojem lub przyjęciem innych leków, popijając tylko przegotowaną wodą. Inne napoje (także woda mineralna), pokarmy i niektóre leki mogą zmniejszać wchłanianie alendronianu (patrz punkt 4.5).

Instrukcja dotycząca stosowania produktu leczniczego:

W celu ułatwienia przedostania się tabletki do żołądka i zmniejszenia tym samym ryzyka wystąpienia miejscowych podrażnień przełyku oraz działań niepożądanych (patrz punkt 4.4) należy postępować w następujący sposób:

- Fosamax 70 pacjent powinien przyjmować rano, bezpośrednio po wstaniu z łóżka, popijając pełną szklanką przegotowanej wody (nie mniej niż 200 ml);
- Fosamax 70 należy połykać w całości; pacjent nie powinien rozgryzać, ani żuć tabletki, ani dopuścić do jej rozpuszczenia w jamie ustnej ze względu na ryzyko wystąpienia owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej lub gardła;
- po połknięciu tabletki pacjent nie powinien kłaść się aż do przyjęcia pierwszego posiłku, który powinien spożyć nie wcześniej niż 30 minut po połknięciu tabletki;
- pacjent nie powinien kłaść się przez co najmniej 30 minut po zastosowaniu produktu leczniczego Fosamax 70;
- produktu leczniczego Fosamax 70 nie należy stosować przed snem ani przed rannym wstaniem z łóżka.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Fosamax 70 u osób z osteoporozą wywołaną stosowaniem glikokortykosteroidów.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nieprawidłowości budowy przełyku oraz inne czynniki powodujące opóźnienie jego opróżniania, np. zwężenie lub achalazja.
- Niemożność zachowania pozycji pionowej (stojącej lub siedzącej) przez co najmniej 30 minut.
- Hipokalcemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego

Alendronian może powodować miejscowe podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego. Ze względu na prawdopodobieństwo zaostrzenia choroby zasadniczej należy zachować ostrożność podczas stosowania alendronianu u osób z czynnymi zaburzeniami górnego odcinka przewodu pokarmowego, takimi jak trudności w połykaniu, choroby przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka i (lub) dwunastnicy, owrzodzenia lub u osób, u których w ciągu ostatniego roku wystąpiły ciężkie choroby układu pokarmowego, takie jak choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, czynne krwawienie z przewodu pokarmowego bądź zabiegi chirurgiczne w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego inne niż plastyka odźwiernika ponieważ mogą nasilić się działania niepożądane (patrz punkt 4.3). U pacjentów z rozpoznaniem przełykiem Barretta, lekarz przepisujący receptę powinien rozważyć korzyści i potencjalne ryzyko stosowania alendronianu u każdego pacjenta z osobna.

U osób przyjmujących alendronian opisywano objawy niepożądane w obrębie przełyku, takie jak: zapalenie, owrzodzenia i nadżerki, rzadko zwężenie przełyku. Niektóre z działań niepożądanych miały ciężki przebieg i powodowały konieczność hospitalizacji pacjentów. Dlatego też, lekarz powinien starannie obserwować pacjenta ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych dotyczących przełyku. Należy poinformować chorego, że w przypadku pojawienia się objawów podrażnienia przełyku, takich jak trudności lub ból podczas połykania, ból zamostkowy oraz wystąpienia lub nasilania się zgagi należy zwrócić się do lekarza, który zdecyduje o odstawieniu alendronianu.

Ryzyko ciężkich działań niepożądanych w obrębie przełyku wydaje się większe u pacjentów, którzy nie stosują alendronianu zgodnie z zaleceniami i (lub) przyjmują go nadal mimo występowania objawów wskazujących na podrażnienie przełyku. Pacjent powinien otrzymać wszystkie zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego, tak by je zrozumiał (patrz punkt 4.2). Należy poinformować pacjenta, że nieprzestrzeganie zaleceń może zwiększać ryzyko występowania zaburzeń w obrębie przełyku.

Podczas przeprowadzonych badań klinicznych nie stwierdzono zwiększonego ryzyka występowania choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, jednakże po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano nieliczne przypadki choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, niektóre o ciężkim przebiegu z powikłaniami. Nie można wykluczyć związku przyczynowego ze stosowaniem produktu leczniczego.

Martwica kości szczęki

Martwicę kości szczęki zwykle związaną z ekstrakcją zęba i (lub) zakażeniem miejscowym (w tym zapaleniem kości i szpiku) odnotowano u pacjentów z rozpoznaniem raka, otrzymujących schemat leczenia złożony głównie z bisfosfonianów podawanych dożylnie. Wielu z tych pacjentów otrzymywało chemioterapię i kortykosteroidy. Martwicę kości szczęki odnotowano również u pacjentów z osteoporozą przyjmujących doustnie bisfosfoniany.

Oceniając ryzyko rozwoju martwicy kości szczęki u poszczególnych pacjentów, należy uwzględnić następujące czynniki:

- siła działania bisfosfonianu (najsilniejszy jest kwas zoledronowy), droga podania (patrz wyżej) oraz dawka łączna
- choroba nowotworowa, chemioterapia, radioterapia, stosowanie kortykosteroidów, stosowanie inhibitorów angiogenezy, palenie tytoniu
- przebyte choroby zębów w wywiadzie, nieprawidłowa higiena jamy ustnej, choroby przyzębia, inwazyjne procedury dentystyczne oraz źle dopasowane protezy zębowe.

U pacjentów, u których występują jednocześnie czynniki ryzyka, takie jak niski poziom higieny jamy ustnej, przed leczeniem bisfosfonianami należy rozważyć badania stomatologiczne wraz z odpowiednią profilaktyką stomatologiczną.

Jeśli to możliwe, pacjenci ci podczas leczenia powinni unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. U pacjentów, u których wystąpiła martwica kości szczęki podczas leczenia bisfosfonianami, zabieg stomatologiczny może przyczynić się do pogorszenia stanu. Brak dostępnych danych wskazujących, że przerwanie stosowania bisfosfonianów zmniejsza ryzyko martwicy kości szczęki, u pacjentów poddawanych zabiegom stomatologicznym.

Ocena kliniczna lekarza powinna opierać się na planie leczenia oszacowanego na podstawie stosunku ryzyka do korzyści dla każdego pacjenta.

Wszystkich pacjentów należy zachęcać, by podczas leczenia bisfosfonianami utrzymywali prawidłową higienę jamy ustnej, regularnie uczęszczali na kontrole stomatologiczne i zgłaszali wszelkie objawy dotyczące jamy ustnej, takie jak ruszający się ząb, ból lub obrzęk.

Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

Podczas stosowania bisfosfonianów notowano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego, głównie związaną z długotrwałym leczeniem. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie steroidów i chemioterapii i (lub) czynniki ryzyka

miejsce, takie jak zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy związane z uchem, takie jak ból lub wysięk, lub przewlekłe zakażenia ucha.

Bóle kości i stawów

Obserwowano bóle kości, stawów i (lub) mięśni u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu objawy te rzadko były ciężkie i (lub) powodujące niesprawność pacjenta (patrz punkt 4.8). Pierwsze objawy mogą wystąpić w pierwszym dniu leczenia i (lub) po wielu miesiącach od rozpoczęcia leczenia. U większości pacjentów objawy przemijały po przerwaniu leczenia. Nawrót objawów wystąpił po ponownym przyjęciu tego samego produktu leczniczego lub po zastosowaniu innego bisfosfonianu.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym, aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie, któremu często towarzyszą cechy złamania przeciążeniowego w badaniach obrazowych pojawiające się na kilka tygodni lub miesięcy przed wystąpieniem złamania kości udowej. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

Reakcje skórne

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano rzadko ciężkie reakcje skórne w tym zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka.

Pominięcie dawki

Należy wyjaśnić pacjentom, że w przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Fosamax 70 przyjmowanego raz na tydzień, należy przyjąć tabletkę rano następnego dnia po tym, jak przypomną sobie o konieczności przyjęcia produktu leczniczego. Nie należy przyjmować dwóch tabletek w tym samym dniu, lecz nadal przyjmować jedną tabletkę raz na tydzień zgodnie z ustalonym wcześniej schematem dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się stosowania alendronianu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi mniej niż 35 ml/min (patrz punkt 4.2).

Metabolizm kości i składników mineralnych

Poza niedoborem estrogenów i wiekiem należy rozważyć także inne możliwe przyczyny osteoporozy.

Przed rozpoczęciem leczenia alendronianem należy wyrównać hipokalcemię (patrz punkt 4.3). Należy również skutecznie wyleczyć inne zaburzenia gospodarki mineralnej (takie jak niedobór witaminy D oraz niedoczynność przytarczyc). Tych pacjentów oraz pacjentów z zaburzonym stężeniem wapnia i z objawami wskazującymi na hipokalcemię należy monitorować podczas stosowania produktu leczniczego Fosamax 70.

W związku z działaniem alendronianu zwiększającym mineralizację kości może wystąpić niewielkie, bezobjawowe zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy, zwłaszcza u pacjentów

przyjmujących glikokortykoidy, u których wchłanianie wapnia może być zmniejszone. Zgłaszano jednak rzadkie przypadki objawowej hipokalcemii, a u pacjentów z grupy ryzyka (np. z niedoczynnością przytarczyc, niedoborem witaminy D i zespołem złego wchłaniania wapnia) mogą one mieć niekiedy ciężki przebieg.

Szczególnie istotne jest zapewnienie odpowiedniego spożycia wapnia i witaminy D u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami.

Substancje pomocnicze

Fosamax 70 zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty spożywcze i napoje (w tym woda mineralna), produkty lecznicze zawierające wapń, zobojętniające oraz inne preparaty doustne, podawane jednocześnie z alendronianem, mogą zaburzać jego wchłanianie. Z tego względu, po zażyciu alendronianu pacjent powinien dopiero po co najmniej 30 minutach przyjąć inny lek podawany doustnie (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Nie są spodziewane inne interakcje o znaczeniu klinicznym. W badaniach klinicznych wielu pacjentów jednocześnie z alendronianem otrzymywało estrogen (dopochwowo, przezskórnie lub doustnie). Nie stwierdzono działań niepożądanych, które można przypisać jednoczesnemu stosowaniu obu leków.

Ponieważ, stosowanie NLPZ wiąże się z podrażnieniem błony śluzowej przewodu pokarmowego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z alendronianem.

Podczas badań klinicznych alendronian podawano pacjentom jednocześnie z innymi często stosowanymi lekami. Nie stwierdzono objawów klinicznych potwierdzających występowanie interakcji, chociaż nie przeprowadzono specyficznych badań.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania alendronianu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Podawanie alendronianu ciężarnym szczurom było przyczyną utrudnienia porodu związanego z hipokalcemią (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Fosamax 70 nie należy stosować u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy alendronian/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/dzieci. Alendronianu nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

Bisfosfoniary wbudowywane są do macierzy kostnej, z której stopniowo uwalniają się przez lata. Ilość bisfosfoniary wbudowanych w tkankę kostną osoby dorosłej, a zatem ilość, jaka może zostać uwolniona z powrotem do krwioobiegu, ściśle wiąże się z wielkością dawki oraz czasem stosowania leku (patrz punkt 5.2). Brak jest danych dotyczących zagrożenia dla płodu ludzkiego. Teoretycznie istnieje jednak ryzyko uszkodzenia płodu, zwłaszcza układu kostnego, jeśli kobieta zajdzie w ciążę po zakończeniu kuracji bisfosfoniary. Nie badano wpływu takich zmiennych, jak czas od odstawienia bisfosfoniary do zapłodnienia, zastosowanie konkretnych bisfosfoniary czy droga podania (dożylnie lub doustnie), na ryzyko dla płodu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Fosamax 70 nie ma bezpośredniego wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednak pewne działania niepożądane zgłaszane dla produktu leczniczego Fosamax 70 mogą u niektórych pacjentów wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Indywidualne reakcje na produkt leczniczy Fosamax 70 mogą być różne (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniu trwającym jeden rok, z udziałem kobiet po menopauzie, z osteoporozą, stwierdzono podobny rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych podczas stosowania produktu leczniczego Fosamax 70 raz w tygodniu w dawce 70 mg (n = 519) oraz podczas stosowania w dawce 10 mg raz na dobę (n = 370).

W dwóch badaniach trwających trzy lata, niemal identycznie zaplanowanych, w których uczestniczyły kobiety po menopauzie (alendronian n = 196, placebo n = 397), ogólne wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania alendronianu w dawce 10 mg na dobę i placebo były podobne.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane, które w badaniu trwającym jeden rok obserwowano u $\geq 1\%$ pacjentów z obu grup leczonych alendronianem (70 mg raz na tydzień; 10 mg raz na dobę). Ponadto w tabeli przedstawiono działania niepożądane występujące z częstotliwością większą niż w grupie placebo, obserwowane w badaniach trwających trzy lata. Działania te obserwowano u $\geq 1\%$ pacjentów, przyjmujących alendronian w dawce 10 mg na dobę. Wymienione działania niepożądane zostały uznane przez badaczy za przypuszczalnie, prawdopodobnie lub na pewno związane z przyjmowaniem produktu leczniczego.

	badanie trwające jeden rok		badania trwające trzy lata	
	Fosamax 70 raz na tydzień (n = 519) %	alendronian w dawce 10 mg na dobę (n = 370) %	alendronian w dawce 10 mg na dobę (n = 196) %	placebo (n = 397) %
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>				
ból brzucha	3,7	3,0	6,6	4,8
niestrawność	2,7	2,2	3,6	3,5
zarzucanie treści żołądkowej do przełyku	1,9	2,4	2,0	4,3
nudności	1,9	2,4	3,6	4,0
wzdęcia	1,0	1,4	1,0	0,8
zaparcie	0,8	1,6	3,1	1,8
biegunka	0,6	0,5	3,1	1,8
dysfagia	0,4	0,5	1,0	0,0
oddawanie gazów	0,4	1,6	2,6	0,5
zapalenie błony śluzowej żołądka	0,2	1,1	0,5	1,3
choroba wrzodowa żołądka	0,0	1,1	0,0	0,0
owrzodzenie przełyku	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe</i>				
ból mięśniowo-kostny (kości, mięśni lub stawów)	2,9	3,2	4,1	2,5
kurcze mięśni	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>				

ból głowy	0,4	0,3	2,6	1,5
-----------	-----	-----	-----	-----

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano następujące działania niepożądane:

Częstość została przedstawiona jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100 < 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000 < 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000 < 1/1000$), bardzo rzadko $< 1/10\ 000$, łącznie z pojedynczymi przypadkami)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego:	Rzadko	reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	Rzadko	objawowa hipokalcemia, często związana z czynnikami predysponującymi [§]
Zaburzenia układu nerwowego:	Często	ból głowy, zawroty głowy [†]
	Niezbyt często	zaburzenia smaku [†]
Zaburzenia oka:	Niezbyt często	stany zapalne gałki ocznej (zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki, zapalenie nadtwardówki)
Zaburzenia ucha i błędnika:	Często	zawroty głowy [†]
	Bardzo rzadko	martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów)
Zaburzenia żołądka i jelit:	Często	bóle brzucha, niestrawność, zaparcie, biegunka, oddawanie gazów, owrzodzenie przełyku*, zaburzenia połykania*, wzdęcia, zarzucanie treści żołądkowej do przełyku
	Niezbyt często	nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie przełyku*, nadżerki w przełyku*, smoliste stolce [†]
	Rzadko	zwężenia przełyku*, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła*, perforacje, choroba wrzodowa, krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego [§]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	Często	łysienie [†] , świąd [†]
	Niezbyt często	wysypka, rumień
	Rzadko	wysypka z nadwrażliwością na światło, pojedyncze przypadki ciężkich reakcji skórnych, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka [‡]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	Bardzo często	ból mięśniowo-kostny (kości, mięśni lub stawów), czasami silny ^{†§}
	Często	obrzęk stawów [†]
	Rzadko	martwica kości szczęki ^{†§} , nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane leków należących do klasy bisfosfonianów) [⊥]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	Często	osłabienie [†] , obrzęk obwodowy [†]
	Niezbyt często	przemijające objawy jak w reakcji ostrej fazy (ból mięśniowy, złe samopoczucie, i rzadko gorączka) zazwyczaj związane z początkiem leczenia [†]

[§] Patrz punkt 4.4

[†] Częstość występowania w badaniach klinicznych była zbliżona w grupie przyjmującej lek i w grupie placebo.

* Patrz punkty 4.2 i 4.4.

[‡] Działania niepożądane zgłoszone podczas monitorowania prowadzonego po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Rzadko występujące działania niepożądane zostały określone na podstawie badań klinicznych.

[⊥] Zgłoszone w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie może spowodować hipokalcemię, hipofosfatemię i zaburzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego, takie jak: niestrawność, zgaga, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka lub owrzodzenia.

Leczenie

Brak specyficznych danych dotyczących leczenia przedawkowania alendronianu. W celu związania kwasu alendronowego należy podawać mleko lub produkty zobojętniające sok żołądkowy. Ze względu na ryzyko podrażnienia przełyku nie należy wywoływać wymiotów, a pacjent powinien pozostać w pozycji pionowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany, kod ATC: M05BA04

Mechanizm działania

Substancja czynna produktu leczniczego Fosamax 70, trójwodny alendronian sodu, jest bisfosfonianem, który hamuje osteoklastyczną resorpcję kości, nie wpływając bezpośrednio na proces ich tworzenia. Badania przedkliniczne wskazują na preferencyjne wiązanie alendronianu w miejscach aktywnej resorpcji tkanki kostnej. Aktywność osteoklastów zostaje zahamowana, podczas gdy ich migracja i przyłączanie do kości pozostają bez zmian. Podczas leczenia alendronianem dochodzi do tworzenia prawidłowej tkanki kostnej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie osteoporozy po menopauzie

Osteoporoza jest definiowana jako choroba, w której gęstość mineralna kości (BMD) mierzona w kręgach lub w kości udowej zmniejsza się o 2,5 SD w odniesieniu do wartości średniej przyjętej dla populacji osób młodych lub, gdy wystąpiły uprzednio złamania z powodu łamliwości kości, niezależnej od BMD.

Równoważność terapeutyczną produktu leczniczego Fosamax 70 do stosowania raz w tygodniu w dawce 70 mg (n = 519) oraz alendronianu w dawce 10 mg raz na dobę (n = 370) wykazano w badaniu wielośrodowym trwającym jeden rok u kobiet po menopauzie z osteoporozą. Średnie zwiększenie BMD kręgosłupa w odcinku lędźwiowym w porównaniu z wartościami początkowymi po roku obserwacji wynosiło 5,1% (4,8% – 5,4%; przedział ufności 95%) w grupie przyjmującej produkt leczniczy w dawce 70 mg raz w tygodniu oraz 5,4% (5,0% – 5,8%; przedział ufności 95%) w grupie przyjmującej 10 mg na dobę. Średnie zwiększenie wartości BMD w szyjce kości udowej wyniosło 2,3% i 2,9% oraz 2,9% i 3,1% w całym stawie biodrowym odpowiednio wśród pacjentów otrzymujących dawkę 70 mg raz na tydzień i 10 mg raz na dobę. W obu grupach badanych stwierdzono zwiększenie BMD również w innych strukturach kośćca w podobnym stopniu.

Skuteczność alendronianu w zapobieganiu złamań u kobiet w okresie pomenopauzalnym wykazano w 2 badaniach wstępnych o identycznych protokołach, w których wzięły udział 994 kobiety oraz w badaniu Fracture Intervention Trial (FIT; n = 6459).

W badaniach wstępnych, w których podawano alendronian w dawce 10 mg na dobę lub placebo zwiększenie BMD w stosunku do przyjmowanego placebo wyniosło 8,8%, 5,9% i 7,8% odpowiednio w kręgach, szyjce kości udowej i krętarzu. Całkowita BMD również zwiększyła się statystycznie znacząco. Liczba pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej złamań kręgow była o 48% mniejsza w grupie pacjentów przyjmujących alendronian (3,2%) niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo (6,2%). Podczas 2-letniego przedłużenia tych badań zaobserwowano kontynuację zwiększania BMD w kręgach i krętarzu, podczas gdy BMD całkowita i w kości szyjki udowej pozostała na tym samym poziomie.

Badanie FIT składało się z 2 badań kontrolowanych placebo z zastosowaniem alendronianu podawanego raz na dobę (5 mg na dobę przez 2 lata i 10 mg na dobę przez kolejny rok lub 2 lata):

- FIT 1: badanie trwające 3 lata z udziałem 2027 pacjentek, które miały przynajmniej jedno złamanie kompresyjne kręgow. W badaniu tym alendronian przyjmowany raz na dobę zmniejszył występowanie jednego lub więcej nowych złamań kręgow o 47% (alendronian 7,9% vs. placebo 15%). Ponadto stwierdzono statystycznie znamienne zmniejszenie występowania złamań szyjki kości udowej (1,1% vs. 2,2%; redukcja 51%).
- FIT 2: badanie trwające 4 lata z udziałem 4432 pacjentek z małą BMD, ale bez przebytych złamań kręgow. W badaniu tym analiza wyników w grupie kobiet z osteoporozą (37% kobiet w badanej populacji spełniło kryteria osteoporozy) wykazała statystycznie znamienne zmniejszenie występowania złamań w obrębie szyjki kości udowej (alendronian 1% vs. placebo 2,2%; redukcja 56%) oraz zmniejszenie występowania jednego lub więcej nowych złamań kręgow (odpowiednio 2,9% vs. 5,8%; redukcja 50%).

Wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych obserwowano bezobjawowe, przemijające i łagodne zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy, odpowiednio u około 18% i 10% pacjentów przyjmujących

alendronian w dawce 10 mg na dobę w porównaniu z około 12% i 3% pacjentów przyjmujących placebo. Nie mniej jednak przypadki zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy do $< 8,0$ mg/dl ($2,0$ mmol/l) i stężenia fosforanów do $\leq 2,0$ mg/dl ($0,65$ mmol/l) występowały równie często w obu grupach.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące stosowania sodu alendronianu przeprowadzono z udziałem niewielkiej liczby pacjentów w wieku poniżej 18 lat z wrodzoną łamliwością kości. Wyniki tych badań są niewystarczające, aby uzasadnić stosowanie sodu alendronianu u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

W stosunku do porównawczej dawki dożylniej, średnia dostępność biologiczna alendronianu w dawkach od 5 mg do 70 mg po podaniu doustnym u kobiet po nocnej przerwie w posiłkach, na dwie godziny przed standardowym śniadaniem wynosiła 0,64%. Dostępność biologiczna ulegała zmniejszeniu do 0,46% i 0,39%, jeśli podawano alendronian na godzinę lub pół godziny przed standardowym śniadaniem. W badaniach dotyczących leczenia osteoporozy alendronian był skuteczny, jeśli podawano go co najmniej 30 minut przed pierwszym posiłkiem lub napojem.

Dostępność biologiczna była bliska zeru, w przypadku gdy alendronian podawano jednocześnie ze standardowym śniadaniem lub do dwóch godzin po śniadaniu. Podawanie alendronianu jednocześnie z kawą lub sokiem pomarańczowym zmniejszało dostępność biologiczną mniej więcej o 60%. U osób zdrowych prednizon przyjmowany doustnie (20 mg trzy razy na dobę przez 5 dni) nie spowodował klinicznie znaczącej zmiany w dostępności biologicznej alendronianu po podaniu doustnym (średnie zwiększenie wahało się od 20% do 44%).

Dystrybucja

Badania na szczurach wykazały, że alendronian po podaniu dożylnym w dawce 1 mg/kg mc. początkowo przenika do tkanek miękkich, a następnie jest szybko redystrybuowany do kości lub wydalany w moczu. Średnia objętość dystrybucji w stanie równowagi, z wyłączeniem kości, wynosi u ludzi co najmniej 28 litrów. Stężenia produktu leczniczego w osoczu po podaniu doustnym dawek terapeutycznych są za małe, aby wykryć je za pomocą metod analitycznych (< 5 ng/ml). Produkt leczniczy wiąże się z białkami osocza u ludzi w około 78%.

Metabolizm

Brak danych dotyczących metabolizmu alendronianu sodu u zwierząt lub u ludzi.

Eliminacja

Po dożylnym podaniu pojedynczej dawki alendronianu znakowanego izotopem węgla ^{14}C w ciągu 72 godzin wydalane jest w moczu około 50% dawki izotopu, natomiast w kale stwierdzana jest mała aktywność promieniotwórcza lub całkowity jej brak. Po podaniu pojedynczej dawki dożylniej 10 mg klirens nerkowy alendronianu wynosił 71 ml/min, a wydalanie ustrojowe jest nie większe niż 200 ml/min. W ciągu 6 godzin od podania dożylnego stężenie w osoczu zmniejszyło się o ponad 95%. Okres półtrwania wynosi przypuszczalnie ponad 10 lat, co odzwierciedla uwalnianie alendronianu z kości. Alendronian w badaniach na szczurach nie był wydalany przez układy transportowe kwasów ani zasad w nerkach. Na tej podstawie przypuszcza się, że produkt leczniczy nie ma wpływu na wydalanie innych leków za pomocą powyższych układów transportowych w organizmie człowieka.

Zaburzenia czynności nerek

Badania przedkliniczne wykazały, że substancja czynna, która nie została nagromadzona w kościach, jest szybko usuwana z moczem. W badaniach na zwierzętach, którym długotrwale podawano dożylnie produkt leczniczy do łącznej dawki 35 mg/kg mc. nie stwierdzono nasycenia wychwyty produktu leczniczego przez tkankę kostną. Wprawdzie nie ma odpowiednich danych klinicznych, jednak można przypuszczać, że podobnie jak u zwierząt, usuwanie alendronianu za pomocą nerek może być zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Z tego powodu u osób z zaburzeniami

czynności nerek można spodziewać się nieco większego nagromadzenia alendronianu w kościach (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania na szczurach wykazały, że leczenie alendronianem podczas ciąży było przyczyną utrudnienia porodów co wiązało się z hipokalcemią. Zaobserwowano zwiększoną częstość występowania niepełnego kostnienia u płodu u szczurów, którym podawano duże dawki alendronianu. Nie jest znane znaczenie tego zjawiska u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza bezwodna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister aluminium/aluminium zawierający 2 tabletki lub 4 tabletki w tekturowym pudełku. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

MSD Polska Sp. z o.o.
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa
msdpolska@merck.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8943

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 sierpnia 2001 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 czerwca 2011 r.

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

01.04.2016 r.