

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alendronat Bluefish, 70 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 70 mg kwasu alendronowego (*Acidum alendronicum*), odpowiadające 91,37 mg sodu alendronianu trójwodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Płaskie, owalne tabletki barwy białej, o rozmiarach 14 x 8 mm, z oznakowaniem „70” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy po menopauzie.

Alendronat Bluefish zmniejsza ryzyko złamań kręgow i szyjki kości udowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi tabletkę 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 Alendronat Bluefish, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

Zapewnienie właściwego wchłaniania alendronianu:

Produkt leczniczy Alendronat Bluefish należy przyjmować co najmniej 30 minut przed pierwszym posiłkiem, napojem lub innym lekiem spożytym danego dnia i popić zwykłą wodą. Inne płyny (w tym woda mineralna), pokarm i niektóre produkty lecznicze mogą zmniejszać wchłanianie alendronianu (patrz punkt 4.5).

Ułatwienie przemieszczania się produktu do żołądka i zmniejszenie potencjalnych dolegliwości miejscowych oraz podrażnienia przełyku lub działań niepożądanych (patrz punkt 4.4):

- Produkt leczniczy Alendronat Bluefish należy stosować bezpośrednio po wstaniu z łóżka i popijając pełną szklanką wody (nie mniej niż 200 ml lub 7 uncji płynu).
- Alendronat Bluefish 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.
- Pacjenci nie powinni kłaść się do czasu przyjęcia pierwszego posiłku danego dnia, który należy spożyć co najmniej po 30 minutach od zażycia tabletki.

- Pacjenci nie powinni kłaść się przez co najmniej 30 minut od przyjęcia produktu leczniczego Alendronat Bluefish.
- Nie należy przyjmować produktu leczniczego Alendronat Bluefish przed snem lub rano przed wstaniem z łóżka.

Pacjenci powinni otrzymywać uzupełniające produkty zawierające wapń i witaminę D w przypadku stosowania nieodpowiedniej diety (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku: W badaniach klinicznych nie stwierdzono związków z wiekiem różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania alendronianu.

W związku z tym nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek: Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów, u których wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ang. GFR) jest większy niż 35 ml/min. Ze względu na brak danych, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Alendronat Bluefish u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u których wartość GFR jest mniejsza niż 35 ml/min.

Dzieci i młodzież: Nie zaleca się stosowania alendronianu sodu u dzieci w wieku poniżej 18 lat, ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu w leczeniu chorób związanych z osteoporozą u dzieci (patrz także punkt 5.1).

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Alendronat Bluefish w leczeniu osteoporozy wywołanej stosowaniem glikokortykosteroidów.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Zaburzenia w obrębie przełyku lub inne czynniki opóźniające opróżnianie przełyku, takie jak zwężenie przełyku lub achalazja.
- Niemożność utrzymania pozycji stojącej lub wyprostowanej pozycji siedzącej przez co najmniej 30 minut.
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.
- Hipokalcemia.
- Patrz także punkt 4.4.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Alendronian może powodować miejscowe podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego. Ponieważ istnieje możliwość pogorszenia się wcześniej istniejących chorób należy zachować ostrożność podczas stosowania alendronianu u pacjentów z czynnymi zaburzeniami górnego odcinka przewodu pokarmowego, takimi jak dysfagia, choroba przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie błony śluzowej dwunastnicy, owrzodzenia lub niedawno przebyte (w ciągu ostatniego roku) ciężkie choroby żołądkowo-jelitowe, takie jak choroba wrzodowa żołądka, czynne krwawienie z przewodu pokarmowego oraz zabiegi chirurgiczne górnego odcinka przewodu pokarmowego inne niż plastyka odźwiernika (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 pacjentów otrzymujących alendronian opisywano działania niepożądane dotyczące przełyku (czasami ciężkie i wymagające hospitalizacji), takie jak zapalenie przełyku, owrzodzenia i nadżerki przełyku, rzadko z następującym zwężeniem przełyku. W związku z powyższym lekarz powinien zwrócić uwagę na występowanie jakichkolwiek objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na możliwe zmiany w obrębie przełyku oraz poinformować pacjentów o konieczności przerwania leczenia alendronianem oraz zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów podrażnienia przełyku, takich jak dysfagia, ból podczas połykania lub ból zamostkowy, pojawienie się lub nasilenie zgagi.

Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dotyczących przełyku wydaje się być większa w przypadku pacjentów, którzy nie przestrzegają zasad prawidłowego przyjmowania alendronianu i (lub) kontynuują stosowanie alendronianu po pojawieniu się objawów sugerujących podrażnienie błony śluzowej przełyku. Ważne jest, aby pacjent dokładnie zapoznał się ze wskazówkami dotyczącymi dawkowania oraz je zrozumiał (patrz punkt 4.2). Pacjentów należy poinformować, że niestosowanie się do zaleceń może zwiększyć ryzyko działań niepożądanych dotyczących przełyku. Chociaż w szeroko prowadzonych badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększonego ryzyka, rzadko odnotowano (po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu) występowanie owrzodzenia żołądka i dwunastnicy, czasami ciężkie i przebiegające z powikłaniami. Nie można wykluczyć związku przyczynowo-skutkowego z podawaniem produktu leczniczego.

Martwicę kości szczęki, na ogół związaną z ekstrakcją zęba i (lub) miejscowym stanem zapalnym (w tym zapalenie szpiku kostnego) odnotowano u pacjentów, u których zdiagnozowano raka, otrzymujących głównie dożylnie bisfosfoniany. Wielu z tych pacjentów otrzymywało również chemoterapię oraz kortykosteroidy. Martwicę kości szczęki odnotowano również u pacjentów z osteoporozą otrzymujących doustnie bisfosfoniany.

Oceniając ryzyko rozwoju martwicy kości szczęki u poszczególnych pacjentów, należy wziąć pod uwagę następujące czynniki ryzyka:

- siłę działania leku z grupy bisfosfonianów (największa dla kwasu zoledronowego), drogę podania (patrz wyżej) oraz dawkę skumulowaną
- chorobę nowotworową, chemioterapię, radioterapię, przyjmowanie kortykosteroidów, palenie tytoniu
- choroby jamy ustnej i zębów w wywiadzie, niski poziom higieny jamy ustnej, choroby przyzębia, inwazyjne zabiegi stomatologiczne oraz źle dopasowane protezy dentystyczne.

Przed rozpoczęciem leczenia doustnymi bisfosfonianami u pacjentów ze złym stanem uzębienia należy rozważyć wykonanie przeglądu stomatologicznego z odpowiednią profilaktyką stomatologiczną.

Jeśli jest to możliwe, w trakcie leczenia, pacjenci powinni unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. U pacjentów, u których w trakcie leczenia bisfosfonianami wystąpi martwica kości szczęki zabieg stomatologiczny może zaostrzyć stan. U pacjentów, u których wymagane są zabiegi stomatologiczne nie ma dostępnych danych sugerujących, czy przerwanie leczenia bisfosfonianami zmniejsza ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki.

Ocena kliniczna lekarza powinna być podstawą ustalenia schematu leczenia dla każdego pacjenta, na podstawie indywidualnej oceny korzyści do ryzyka.

W trakcie leczenia bisfosfonianami wszystkich pacjentów należy zachęcać do utrzymywania właściwej higieny jamy ustnej, wykonywania rutynowych przeglądów dentystycznych oraz informowania o wszelkich objawach ze strony jamy ustnej, takich jak ruchomość zębów, ból czy obrzęk.

U pacjentów przyjmujących bisfosfoniany odnotowano przypadki bólu kości, stawów i (lub) mięśni. W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, objawy te rzadko były zwiększone i (lub) powodujące niezdolność (patrz punkt 4.8). Czas do wystąpienia objawów różnił się od jednego dnia do wielu miesięcy od rozpoczęcia leczenia. U większości pacjentów objawy

przeminięły po zakończeniu leczenia. W podgrupie wystąpił nawrót objawów po ponownej ekspozycji na ten sam produkt lub na inny produkt z grupy bisfosfonianów.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwanie 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. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciążenia. 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.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, rzadko zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych, w tym zespołu Stevens-Johnsona oraz toksycznej martwicy naskórka.

Należy poinformować pacjenta, że w przypadku pominięcia dawki, należy przyjąć jedną tabletkę produktu Alendronat Bluefish następnego dnia rano. Nie należy przyjmować dwóch tabletek tego samego dnia, ale należy powrócić do schematu przyjmowania jednej tabletki raz w tygodniu, tak jak w oryginalnym schemacie dawkowania w wybranych przez nich dniu.

Nie zaleca się stosowania alendronianu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, jeśli wartość GFR jest mniejsza niż 35 ml/min (patrz punkt 4.2).

Należy rozważyć inne możliwe przyczyny osteoporozy niż niedobór estrogenów i wiek.

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 miejscowe, 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, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

Przed rozpoczęciem leczenia alendronianem należy wyrównać hipokalcemię (patrz punkt 4.3). Należy zastosować również właściwe leczenie w przypadku innych metabolicznych zaburzeń gospodarki mineralnej (takich jak niedobór witaminy D i niedoczynność przytarczyc).

U pacjentów z tymi zaburzeniami podczas leczenia produktem Alendronat Bluefish należy monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi oraz objawy hipokalcemii.

Ze względu na korzystny wpływ alendronianu na zwiększenie substancji mineralnych w kościach, może wystąpić zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących glikokortykoidy, u których wchłanianie wapnia może być zmniejszone. Zazwyczaj występuje w niewielkim stopniu i bezobjawowo. Odnotowano jednak przypadki wystąpienia objawowej hipokalcemii, która w pojedynczych przypadkach była ciężka i często występowała u pacjentów z czynnikami predysponującymi (np. niedoczynność przytarczyc, niedobór witaminy D i zaburzenia wchłaniania wapnia). W związku z powyższym, u pacjentów otrzymujących glikokortykosteroidy szczególnie istotne jest zapewnienie właściwej podaży wapnia i witaminy D.

Alendronat Bluefish zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podczas jednoczesnego stosowania, istnieje prawdopodobieństwo, że pokarm i napoje (w tym woda mineralna), suplementy wapnia, leki zobojętniające sok żołądkowy i niektóre doustne produkty lecznicze mogą wpływać na wchłanianie alendronianu. Dlatego też pacjenci powinni odczekać przynajmniej 30 minut od przyjęcia produktu Alendronat Bluefish zanim zastosują jakikolwiek inny doustny lek (patrz punkt 4.2 i punkt 5.2).

Nie przewiduje się żadnych innych interakcji o znaczeniu klinicznym z lekami. Pewna liczba pacjentek włączonych do badań klinicznych otrzymywała estrogeny (dopochwowo, przezskórnie lub doustnie) podczas przyjmowania alendronianu. Nie stwierdzono działań niepożądanych w związku z jednoczesnym stosowaniem tych leków.

Ponieważ stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) jest związane z podrażnieniem układu pokarmowego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z alendronianem.

Pomimo, iż nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji, w badaniach klinicznych alendronian był stosowany jednocześnie z wieloma powszechnie stosowanymi lekami nie zanotowano niekorzystnych interakcji klinicznych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Alendronianu nie należy stosować u kobiet w ciąży. Brak wystarczających danych dotyczących stosowania alendronianu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni szkodliwy wpływ produktu leczniczego na przebieg ciąży, rozwój zarodka, płodu lub rozwój po urodzeniu. Podawanie alendronianu ciężarnym samicom było przyczyną utrudnienia porodu związanego z hipokalcemią (patrz punkt 5.3).

Laktacja

Nie wiadomo, czy alendronian przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Nie należy stosować alendronianu u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże niektóre działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu leczniczego Alendronat Bluefish mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn u niektórych pacjentów. Indywidualna odpowiedź pacjentów na leczenie produktem leczniczym Alendronat Bluefish może się różnić (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

W rocznym badaniu z udziałem kobiet po menopauzie z osteoporozą ogólne profile bezpieczeństwa alendronianu podawanego w dawce 70 mg raz na tydzień (n=519) i alendronianu podawanego w dawce 10 mg/dobę (n=370) były zbliżone.

W dwóch trzyletnich badaniach o prawie identycznym schemacie przeprowadzonym u kobiet po menopauzie kobiety (alendronian 10 mg: n=196, placebo: n=397) ogólne profile bezpieczeństwa alendronianu 10 mg/dobę i placebo były zbliżone.

Działania niepożądane, obserwowane przez badaczy, określone jako możliwe, prawdopodobne lub jednoznacznie związane z produktem leczniczym zostały przedstawione poniżej, o ile występowały

z częstością $\geq 1\%$ w każdej grupie leczonych pacjentek w badaniu rocznym lub z częstością $\geq 1\%$ u pacjentek leczonych alendronianem w dawce 10 mg/dobę i z częstością większą niż u pacjentek otrzymujących placebo w badaniach trzyletnich.

	Badanie roczne		Badania trzyletnie	
	Alendronian 70 mg raz na tydzień (n = 519)	Alendronian 10 mg/dobę. (n = 370)	Alendronian 10 mg/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
zaparcia z oddawaniem gazów	0,8	1,6	3,1	1,8
biegunka	0,6	0,5	3,1	1,8
trudności w połykaniu	0,4	0,5	1,0	0,0
wzdęcia	0,4	1,6	2,6	0,5
zapalenie błony śluzowej żołądka	0,2	1,1	0,5	1,3
owrzodzenie 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-szkieletowy (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

Podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano również następujące objawy niepożądane:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	<i>Rzadko</i> : reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka i obrzęk naczyniowy
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	<i>Rzadko</i> : objawowa hipokalcemia, często występująca z czynnikami predysponującymi [§]
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	<i>Często</i> : ból głowy, zawroty głowy [†] <i>Niezbyt często</i> : zaburzenia smaku [†]
<i>Zaburzenia oka</i>	<i>Niezbyt często</i> : zapalenie struktur oka (zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki lub zapalenie nadtwardówki)

Zaburzenia ucha i błędnika	<i>Często:</i> zawroty głowy [†]
Zaburzenia żołądka i jelit	<p><i>Często:</i> ból brzucha, niestrawność, zaparcia, biegunka, wzdęcia z oddawaniem gazów, owrzodzenie przełyku*, zaburzenia połykania*, wzdęcia, zarzucanie treści żołądkowej do przełyku</p> <p><i>Niezbyt często:</i> nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie przełyku*, nadżerki przełyku*, smoliste stolce[†]</p> <p><i>Rzadko:</i> zwężenie przełyku*, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła*, dolegliwości górnego odcinka przewodu pokarmowego (perforacja, owrzodzenie, krwawienie)[§]</p>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<p><i>Często:</i> łysienie[†], świąd[†]</p> <p><i>Niezbyt często:</i> wysypka, rumień</p> <p><i>Rzadko:</i> wysypka z nadwrażliwością na światło, ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczno-rozplywna martwica naskórka[‡]</p>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<p><i>Bardzo często:</i> bóle mięśniowo-szkieletowe (kości, mięśni lub stawów), czasami o ciężkim nasileniu^{†§}</p> <p><i>Często:</i> obrzęk stawów[†]</p> <p><i>Rzadko:</i> martwica kości szczęki^{†§}; złamania przeciążeniowe bliższego odcinka trzonu kości udowej (działanie niepożądane leków należących do klasy bisfosfonianów)[⊥]</p> <p><i>Bardzo rzadko:</i> martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów).</p>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<p><i>Często:</i> osłabienie[†], obrzęki obwodowe[†]</p> <p><i>Niezbyt często:</i> przemijające objawy jak w reakcji ostrej fazy (ból mięśniowy, złe samopoczucie i rzadko gorączka) są zazwyczaj związane z początkiem leczenia[†]</p>
<p>§Patrz punkt 4.4 [†]Częstość obserwowana w badaniach klinicznych była zbliżona w grupie placebo i w grupie przyjmującej lek. *Patrz punkty 4.2 i 4.4 [‡]To działanie niepożądane stwierdzono na podstawie obserwacji w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Rzadkie występowanie działania oszacowano w oparciu o wyniki stosownych badań klinicznych. [⊥] Stwierdzono w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu</p>	

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 181 C, 02-222 Warszawa
Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doustne przedawkowanie może spowodować hipokalcemię, hipofosfatemię i zaburzenia w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego takie jak niestrawność, zgaga, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka lub choroba wrzodowa żołądka.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Bisfosfoniany, leki wywierające wpływ na strukturę i mineralizację kości.

Kod ATC: M05B A04

Substancja czynna produktu leczniczego Alendronat Bluefish - trójwodny sodu alendronian, jest bisfosfonianem, który hamuje osteoklastyczną resorpcję kości bez bezpośredniego wpływu na proces tworzenia kości. Badania niekliniczne wykazały, że alendronian wiąże się preferencyjnie w miejscach aktywnej resorpcji. Hamuje aktywność osteoklastów, ale nie wpływa na wytwarzanie lub wiązanie osteoklastów. Kość wytworzona w trakcie leczenia alendronianem jest prawidłowej jakości.

Leczenie osteoporozy po menopauzie

Osteoporozę definiuje się jako wskaźnik gęstości mineralnej kości (ang. *BMD Bone Mineral Density*) kręgosłupa lub szyjki kości udowej mniejszy o 2,5 odchylenia standardowego od średniej dla zdrowej populacji młodych ludzi lub jako przebyte wcześniej złamania po niewielkim urazie, niezależnie od BMD.

Równoważność terapeutyczna alendronianu podawanego raz na tydzień w dawce 70 mg (n=519) i alendronianu podawanego w dawce 10 mg na dobę (n=370) została wykazana w jednorocznym badaniu wieloośrodkowym z udziałem kobiet z osteoporozą po menopauzie. Średnie zwiększenie od wartości początkowej BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa po upływie roku wynosiło 5,1% (95% CI: 4,8,5,4%) w grupie otrzymującej 70 mg raz na tydzień i 5,4% (95% CI: 5,0, 5,8%) w grupie otrzymującej 10 mg na dobę. Średnie zwiększenie się BMD wynosił odpowiednio 2,3% i 2,9% w szyjce kości udowej i 2,9% i 3,1% w całym stawie biodrowym w grupie otrzymującej 70 mg raz na tydzień i w grupie otrzymującej 10 mg na dobę. Obie grupy leczonych były również podobne pod względem zwiększenia wartości BMD w innych miejscach kośćca.

Wpływ alendronianu na masę kostną i częstość występowania złamań u kobiet po menopauzie oceniano w dwóch wstępnych badaniach skuteczności o identycznym schemacie (n=994) oraz w badaniu FIT (ang. *Fracture Intewention Trial*, n=6 459).

We wstępnych badaniach dotyczących skuteczności średnie zwiększenie gęstości mineralnej kości (BMD) po zastosowaniu alendronianu w dawce 10 mg/dobę w porównaniu z placebo po upływie trzech lat wynosiło 8,8%, 5,9% i 7,8% odpowiednio w kręgach, szyjce kości udowej i krętarzu. Wartość BMD dla całego kośćca również istotnie się zwiększyła. Spośród pacjentek leczonych alendronianem odsetek kobiet, u których wystąpiło jedno złamanie lub więcej złamań trzonów kręgow zmniejszył się o 48% (3,2% w grupie leczonej alendronianem i 6,2%

w grupie placebo). W dwóch badaniach stanowiących kontynuację tych badań wskaźnik BMD dla kręgosłupa i krętarza ulegał dalszemu zwiększeniu, a wartość BMD dla szyjki kości udowej i całego kośćca była utrzymana.

Badanie FIT składało się z dwóch badań kontrolowanych placebo z codziennym zastosowaniem alendronianu (5 mg na dobę przez dwa lata i 10 mg na dobę przez dwa lub trzy kolejne lata):

- FIT 1: trzyletnie badanie obejmujące 2 027 pacjentek z przebyłym co najmniej jednym złamaniem kręgow (kompresyjnym) w momencie włączenia do badania. W tym badaniu alendronian podawany codziennie zmniejszał częstość występowania ≥ 1 nowych złamań kręgow o 47% (7,9% w grupie leczonej alendronianem w porównaniu z 15,0% w grupie otrzymującej placebo). Ponadto, stwierdzono statystycznie znaczące zmniejszenie się występowania złamań szyjki kości udowej (1,1% w porównaniu do 2,2%, zmniejszenie się o 51%).
- FIT 2: czteroletnie badanie obejmujące 4 432 pacjentek z małą masą kostną, ale bez przebytych złamań kręgosłupa w chwili włączenia do badania. W tym badaniu, analiza podgrupy kobiet z osteoporozą (37% całkowitej populacji, która spełniała warunki definicji osteoporozy podane powyżej) wykazała statystycznie znaczącą różnicę dotyczącą częstości występowania złamań szyjki kości udowej (1,0% w grupie leczonej alendronianem w porównaniu do 2,2% w grupie otrzymującej placebo, zmniejszenie się 56%) i występowania > 1 złamań kręgow (2,9% w porównaniu do 5,8%, zmniejszenie się o 50%).

Wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych, bezobjawowe, nieznaczne i przemijające zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy zaobserwowano odpowiednio u około 18 i 10% pacjentów przyjmujących alendronian 10 mg/dobę wobec odpowiednio 12 i 3% u tych, którzy przyjmowali placebo. Jednakże, występowanie spadku stężenia wapnia w surowicy do $< 2,0$ mmol/l i stężenia fosforanów do 0,65 mmol/l było porównywalne w obu grupach.

Dzieci i młodzież: Przeprowadzono badania kliniczne dotyczące stosowania alendronianu u niewielkiej liczby pacjentów z samoistną łamliwością kości (łac. *osteogenesis imperfecta*) w wieku poniżej 18 lat. Wyniki badań nie są wystarczające, aby potwierdzić jego stosowanie u dzieci i młodzieży z samoistną łamliwością kości.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

W porównaniu do referencyjnej dawki dożylniej, średnia dostępność biologiczna alendronianu u kobiet po podaniu doustnym wynosiła 0,64% w zakresie dawek od 5 do 70 mg, podawanych po całonocnej przerwie w posiłkach i na dwie godziny przed standardowym śniadaniem. Dostępność biologiczna uległa zmniejszeniu w podobnym stopniu o 0,46% i 0,39%, gdy alendronian był podawany na godzinę lub pół godziny przed standardowym śniadaniem.

W badaniach dotyczących osteoporozy alendronian był skuteczny, jeśli podawano go przynajmniej 30 minut przed pierwszym posiłkiem lub napojem przyjmowanym w ciągu dnia.

Dostępność biologiczna była bliska zero, gdy alendronian był podawany ze standardowym śniadaniem, lub do dwóch godzin po standardowym śniadaniu. Jednoczesne podawanie alendronianu z kawą lub sokiem pomarańczowym zmniejszało dostępność biologiczną o około 60%.

U zdrowych ochotników prednizon w postaci doustnej (20 mg trzy razy na dobę przez pięć dni) nie spowodował znaczącej klinicznie zmiany w dostępności biologicznej alendronianu (średnie zwiększenie wynoszące 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 ulega ponownej szybkiej dystrybucji do kości lub jest wydalany w moczu. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym, z wyłączeniem kości, wynosi u ludzi co najmniej 28 litrów. Stężenia leku w osoczu po doustnym podaniu dawek terapeutycznych są zbyt małe, by można je było wykazać (<5 ng/ml). Wiązanie z białkami osocza u ludzi wynosi około 78%.

Biotransformacja

Brak danych dotyczących metabolizmu alendronianu u zwierząt lub u ludzi.

Wydalenie

Po dożylnym podaniu pojedynczej dawki alendronianu znakowanego izotopem [¹⁴C], w ciągu 72 godzin około 50% radioaktywności zostało wydalone w moczu i niewiele lub wcale radioaktywności zostało odzyskane w kale. Po dożylnym podaniu pojedynczej dawki 10 mg alendronianu klirens nerkowy alendronianu wynosił 71 ml/min, a klirens ogólnoustrojowy nie przekraczał 200 ml/min. Stężenie w osoczu zmniejszyło się o ponad 95% w ciągu 6 sześciu godzin po podaniu dożylnym. Okres półtrwania szacuje się u ludzi na ponad 10 lat, co odzwierciedla uwalnianie alendronianu z kośćca. U szczurów alendronian nie jest wydalany przez transportowe układy kwasów ani zasad w nerkach, dlatego też przypuszcza się, że nie ma wpływu na wydalanie innych produktów leczniczych przez te układy w organizmie człowieka.

Szczególne grupy pacjentów

Badania niekliniczne wykazały, że produkt leczniczy, który nie został nagromadzony w kościach jest szybko wydalany w moczu. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wysycenia wychwytu leku przez tkankę kostną po długotrwałym podawaniu dożylnych dawek do 35 mg/kg. Wprawdzie nie ma odpowiednich danych klinicznych, istnieje prawdopodobieństwo, że podobnie jak u zwierząt, usuwanie alendronianu przez nerki może być zmniejszone u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Dlatego też w grupie pacjentów z zaburzeniem czynności nerek można się spodziewać nieco większego nagromadzenia alendronianu w kościach (patrz punkt 4.2.).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania przeprowadzone na szczurach wykazały, że leczenie alendronianem w czasie ciąży było związane z trudnościami podczas porodu u matek szczurów wywołanymi przez hipokalcemię. W badaniach, szczury otrzymujące duże dawki wykazały zwiększoną częstotliwość występowania częściowego kostnienia płodowego.

Znaczenie tego zjawiska dla ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/Aluminium

Wielkość opakowań: 2, 4, 8, 12, 40 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bluefish Pharmaceuticals AB, P.O.Box 49013, 10028, Stockholm, Szwecja.

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr: 16096

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2009-10-16

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2015-05-28

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.06.2020