

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alendronate Medana, 70 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 70 mg kwasu alendronowego (w postaci sodu alendronianu trójwodnego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Każda tabletki zawiera 128,64 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki barwy białej, obustronnie wypukłe, o kształcie podłużnym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy po menopauzie. Alendronian 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 osteoporozy bisfosfonianami. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdego pacjenta indywidualnie w oparciu o korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem produktu Alendronate Medana zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

W celu uzyskania odpowiedniego wchłaniania alendronianu:

Produkt Alendronate Medana w tabletkach należy przyjmować na pusty żołądek popijając tylko czystą wodą, co najmniej na 30 minut przed pierwszym posiłkiem, napojem lub przyjęciem innego produktu leczniczego w danym dniu. Inne płyny (w tym woda mineralna), pokarm oraz niektóre leki mogą zmniejszać wchłanianie alendronianu (patrz punkt 4.5).

Aby ułatwić dotarcie do żołądka i w ten sposób zmniejszyć ryzyko podrażnienia lub działań niepożądanych miejscowych i w przełyku (patrz punkt 4.4):

- Alendronate Medana tabletki należy przyjmować rano bezpośrednio po wstaniu z łóżka popijając pełną szklanką wody (nie mniej niż 200 ml).
- Tabletkę produktu Alendronate Medana należy połknąć w całości. Tabletek nie należy rozgryzać ani żuć i nie wolno dopuścić do ich rozpuszczenia w jamie ustnej z powodu ryzyka owrzodzenia jamy ustnej i gardła.

- Pacjentowi nie wolno kłaść się aż do spożycia pierwszego posiłku w ciągu dnia, który należy zjeść nie wcześniej niż 30 minut po przyjęciu tabletki.
- Pacjentowi nie wolno kłaść się przez 30 minut od przyjęcia produktu Alendronate Medana tabletki.
- Produktu Alendronate Medana w tabletkach nie należy przyjmować wieczorem przed położeniem się spać lub rano przed wstaniem z łóżka

W przypadku nieodpowiedniej diety pacjenci powinni przyjmować suplementy wapnia i witaminy D (patrz punkt 4.4).

Przyjmowanie przez pacjentów w podeszłym wieku:

W czasie badań klinicznych w profilach skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania alendronianu nie wystąpiły różnice wynikające z wieku. Z tego powodu nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Przyjmowanie przez pacjentów z zaburzeniem czynności nerek:

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (ang. GFR) wyższym niż 35 ml/min. Alendronianu nie zaleca się pacjentom ze zmniejszoną czynnością nerek, jeżeli GFR jest niższy niż 35 ml/min, z powodu braku danych.

Dzieci i młodzież:

Nie zaleca się stosowania alendronianu u dzieci poniżej 18 lat z powodu braku wystarczających danych na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w leczeniu osteoporozy u pacjentów w tej grupie wiekowej (patrz punkt 5.1).

Alendronate Medana nie był badany w leczeniu osteoporozy wywołanej glikokortykosteroidami.

4.3 Przeciwwskazania

- Choroby przełyku i inne patologie opóźniające proces opróżnienia przełyku, takie jak zwężenie lub achalazja.
- Niemożność utrzymania pozycji pionowej, przez co najmniej 30 minut.
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hipokalcemia.
- Patrz również punkt 4.4.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Alendronian może wywoływać miejscowe podrażnienia błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego. Istnieje ryzyko nasilenia się objawów choroby podstawowej, należy więc zachować ostrożność, jeżeli alendronian podawany jest pacjentom z chorobami górnego odcinka układu pokarmowego, takimi jak trudności z przełykaniem, choroby przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie błony śluzowej dwunastnicy lub owrzodzenia, lub u których niedawno (w ciągu ostatniego roku) występowały ciężkie choroby układu pokarmowego, takie jak choroba wrzodowa żołądka, czynne krwawienie z przewodu pokarmowego lub zostali poddani zabiegom chirurgicznym w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego z wyłączeniem plastyki 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 leczonych alendronianem opisywano działania niepożądane w obrębie przełyku (w niektórych przypadkach ciężkie i wymagające hospitalizacji), takie jak zapalenie przełyku, owrzodzenie przełyku lub nadżerka przełyku, w rzadkich przypadkach powodujące zwężenie przełyku. Z tego powodu lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na objawy przedmiotowe

i podmiotowe wskazujące na reakcję przełykową. Pacjentów należy pouczyć, by przerwali przyjmowanie alendronianu i zgłosili się do lekarza, jeśli zauważą u siebie narastanie objawów podrażnienia przełyku, takich jak trudności w przełykaniu, ból w trakcie przełykania, ból zamostkowy lub wystąpienie lub nasilenie zgagi.

Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dotyczących przełyku jest większe w przypadku pacjentów, którzy nie przyjmują alendronianu w sposób prawidłowy i (lub) kontynuują przyjmowanie alendronianu po nasileniu się objawów sugerujących podrażnienie przełyku. Ważne jest, aby pacjent otrzymał wyczerpujące wskazówki dotyczące przyjmowania produktu leczniczego oraz by je zrozumiał (patrz punkt 4.2). Należy poinformować pacjentów, że nieprzestrzeganie tych zaleceń może zwiększać ryzyko występowania zaburzeń w obrębie przełyku.

Mimo, że w obszernych badaniach klinicznych nie stwierdzono zwiększonego ryzyka jednak po wprowadzeniu alendronianu do obrotu pojawiły się raporty dotyczące rzadkich przypadków wystąpienia choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, niektórych o ciężkim przebiegu z powikłaniami.

U pacjentów z rozpoznaniem raka otrzymujących głównie dożylnie bisfosfoniany odnotowano występowanie martwicy kości szczęki zwykle związanej z ekstrakcją zęba i (lub) zakażeniami miejscowymi (włącznie z zapaleniem szpiku).

Wielu z tych pacjentów otrzymywało również chemioterapię i kortykosteroidy. Martwica kości szczęki występowała także 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 w przypadku kwasu zoledronowego), drogę podania (patrz wyżej) oraz dawkę skumulowaną
- chorobę nowotworową, chemioterapię, radioterapię, przyjmowanie kortykosteroidów, palenie tytoniu
- choroby jamy ustnej i zębów w wywiadzie, nieprawidłowa higiena jamy ustnej, choroby przyzębia, inwazyjne zabiegi stomatologiczne oraz źle dopasowane protezy dentystyczne.

Przed leczeniem doustnymi bisfosfonianami, u pacjentów ze złym stanem uzębienia należy rozważyć badanie stomatologiczne z odpowiednimi zabiegami zapobiegawczymi.

Jeśli jest to możliwe tacy pacjenci podczas leczenia powinni unikać inwazyjnych zabiegów dentystycznych. U pacjentów, u których rozwinie się martwica kości szczęki po stosowaniu bisfosfonianów, chirurgiczny zabieg stomatologiczny może pogorszyć istniejący stan. Brak jest dostępnych danych wskazujących czy zaprzestanie leczenia bisfosfonianami zmniejszy ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki u pacjentów, którzy wymagają zabiegu dentystycznego. Lekarz prowadzący powinien dokonać oceny klinicznej, aby określić plan postępowania z każdym pacjentem w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

W trakcie leczenia bisfosfonianami wszystkich pacjentów należy zachęcać do utrzymywania właściwej higieny jamy ustnej, zgłaszania się na rutynowe przeglądy do dentysty oraz informowania o wszelkich objawach dotyczących jamy ustnej, takich jak ruchomy ząb, ból czy obrzęk.

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.

U pacjentów przyjmujących bisfosfoniany odnotowano bóle kości, stawów i (lub) mięśni. Po wprowadzeniu bisfosfonianów do obrotu rzadko objawy te były ciężkie i (lub) powodowały niezdolność do poruszania (patrz punkt 4.8). Czas wystąpienia tych objawów był różny, od jednego dnia do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia. U wielu pacjentów objawy te przemijały po

zaprzestaniu leczenia. W podgrupie pacjentów następował nawrót objawów po ponownym podaniu tego samego produktu leczniczego lub po zastosowaniu innego bisfosfonianu.

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. 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.

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano wystąpienie zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka.

Należy wyjaśnić pacjentom, że w przypadku pominięcia dawki Alendronate Medana, należy przyjąć tabletkę następnego dnia rano po tym, jak sobie przypomną. Nie należy przyjmować dwóch tabletek w tym samym dniu, lecz należy powrócić do przyjmowania jednej tabletki raz na tydzień zgodnie z ustalonym wcześniej schematem dawkowania.

Nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek, jeśli współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. GRF) jest mniejszy niż 35 ml/min (patrz punkt 4.2).

Należy uwzględnić również inne przyczyny osteoporozy poza niedoborem estrogenów i wiekiem.

Przed rozpoczęciem leczenia należy całkowicie wyrównać hipokalcemię (patrz punkt 4.3). Należy wyleczyć również inne zaburzenia gospodarki mineralnej (takie jak niedobór witaminy D i niedoczynność przytarczyc). Podczas leczenia alendronianem pacjentów z tymi zaburzeniami, należy monitorować stężenie wapnia w surowicy oraz objawy hipokalcemii.

Ze względu na pozytywny wpływ alendronianu na zwiększenie mineralizacji kości, może wystąpić zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących glikokortykoidy, u których wchłanianie wapnia może być zmniejszone. Jest ono nieznaczne i bezobjawowe. Donoszono jednak o występowaniu hipokalcemii objawowej, niekiedy o ciężkim przebiegu, najczęściej u pacjentów predysponowanych (np. z niedoczynnością przytarczyc, niedoborem witaminy D, zespołem złego wchłaniania wapnia). Z tego też względu szczególnie ważne jest, aby pacjenci przyjmujący glikokortykosteroidy przyjmowali odpowiednie dawki wapnia i witaminy D.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp), zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W przypadku jednoczesnego przyjęcia, istnieje prawdopodobieństwo, że jedzenie i napoje (w tym woda mineralna), suplementy wapnia, leki zobojętniające sok żołądkowy oraz niektóre leki doustne będą miały wpływ na wchłanianie alendronianu. Z tego powodu od zażycia alendronianu do momentu przyjęcia innego leku doustnego musi upłynąć 30 minut (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U pacjentów leczonych jednocześnie alendronianem w dawce większej niż 10 mg i produktami zawierającymi kwas acetylosalicylowy zwiększa się ryzyko występowania działań niepożądanych dotyczących górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Ponieważ niesteroidowe leki przeciwzapalne są przyczyną podrażnień przewodu pokarmowego, należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego stosowania z alendronianem.

Nie przewiduje się innych interakcji substancji czynnej o znaczeniu klinicznym.

Podczas badań klinicznych pewna grupa pacjentów otrzymywała estrogen (dopochwowo, przezskórnie lub doustnie) wraz z alendronianem. Nie można było wskazać działań niepożądanych wynikających z leczenia skojarzonego.

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji, jednakże w czasie badań klinicznych alendronian podawano wraz z pewnymi zwykle przepisywanymi lekami i nie stwierdzono klinicznie niepożądanych interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W świetle zaleceń, alendronianu nie należy stosować w czasie ciąży. Nie ma wystarczających danych dotyczących przyjmowania alendronianu przez kobiety w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie działanie szkodliwe na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu lub rozwój po urodzeniu. Podawanie alendronianu ciężarnym samicom szczura było przyczyną utrudnienia porodu związanego z hipokalcemią (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy alendronian przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Wobec powyższego alendronianu nie należy stosować 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. Jednak donoszono o działaniach niepożądanych alendronianu, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Indywidualne reakcje na alendronian mogą być różne (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

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

W dwóch trzyletnich badaniach o prawie identycznym schemacie, przeprowadzonych u kobiet po menopauzie (alendronian 10 mg: n=196; placebo: n=397) ogólny profil bezpieczeństwa alendronianu w dawce 10 mg raz na dobę był zbliżony do placebo.

Niepożądane reakcje zgłoszone przez przeprowadzających badania jako możliwe, prawdopodobnie lub zdecydowanie związane z substancją czynną zostały zaprezentowane poniżej, jeśli wystąpiły u $\geq 1\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup poddanych terapii w okresie rocznego badania lub u $\geq 1\%$ pacjentów, którzy byli leczeni alendronianem 10 mg raz na dobę i z częstością większą niż pacjenci leczeni placebo w ciągu trzyletniej próby:

| | Badanie trwające jeden rok | | Badania trwające trzy lata | |
|--|---|--|---|------------------------|
| | alendronian w dawce 70 mg 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 pokarmowej 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 |
| 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 tkanki łącznej</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 |

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

Częstości występowania określono jako występujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

| | |
|--|--|
| Zaburzenia układu immunologicznego | <i>Rzadko</i> : reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | <i>Rzadko</i> : objawowa hipokalcemia, często związana z czynnikami predysponującymi§ |
| Zaburzenia układu nerwowego | <i>Często</i> : ból głowy, zawroty głowy† <i>Niezbyt często</i> : zaburzenia smaku† |
| Zaburzenia oka | <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 | <i>Często</i> : ból brzucha, niestrawność, zaparcia, biegunka, wzdęcia z oddawaniem gazów, owrzodzenie przełyku*, zaburzenia połykania*, wzdęcia, zarzucanie treści żołądkowej do przełyku <i>Niezbyt często</i> : nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie przełyku*, nadżerki przełyku*, smoliste stolce† <i>Rzadko</i> : zwężenie przełyku*, owrzodzenie błony śluzowej |

| | |
|---|--|
| | jamy ustnej i gardła*, perforacje, wrzody i krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego§ |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | <i>Często:</i> łysienie†, świąd† <i>Niezbyt często:</i> wysypka, rumień <i>Rzadko:</i> wysypka z nadwrażliwością na światło, ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka‡ |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | <i>Bardzo często:</i> bóle mięśniowo-szkieletowe (kości, mięśni lub stawów), czasami o ciężkim nasileniu†§ <i>Często:</i> obrzęk stawów† <i>Rzadko:</i> martwica kości szczęki‡§; nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane leków należących do klasy bisfosfonianów) ⁺ <i>Bardzo rzadko:</i> martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów) |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | <i>Często:</i> osłabienie†, obrzęki obwodowe† <i>Niezbyt często:</i> przemijające objawy jak w reakcji ostrej fazy (bóle mięśniowe, złe samopoczucie i rzadko gorączka) są zazwyczaj związane z początkiem leczenia† |
| §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 leku do obrotu. Rzadkie występowanie działania oszacowano w oparciu o wyniki stosownych badań klinicznych. ⁺ Zidentyfikowano po wprowadzeniu leku do obrotu. | |

Martwicę kości szczęki stwierdzono u pacjentów leczonych bisfosfonianami. Większość raportów dotyczy pacjentów, u których występuje rak, niemniej jednak zgłoszono także przypadki u pacjentów leczonych na osteoporozę. Martwica kości szczęki zasadniczo wiąże się z ekstrakcją zębów i (lub) miejscowymi stanami zapalnymi (w tym zapalenie szpiku). Zdiagnozowany rak, chemoterapia, radioterapia, podawanie kortykosteroidów oraz niewłaściwa higiena jamy ustnej uznawane są za czynniki ryzyka (patrz punkt 4.4).

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku doustnego przedawkowania może pojawić się hipokalcemia, hipofosfatemia oraz działania niepożądane dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego takie jak niestrawność, zgaga, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej lub owrzodzenie żołądka.

Nie ma szczegółowych informacji dotyczących przedawkowania alendronianu. Aby związać alendronian należy podać mleko lub lek zobojętniający 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: leki stosowane w chorobach układu kostnego, bisfosfoniany
Kod ATC: M05BA04

Mechanizm działania

Substancją czynną produktu Alendronate Medana w tabletkach jest sodu alendronian trójwodny, który jest bisfosfonianem, hamującym osteoklastyczną resorpcję tkanki kostnej bez bezpośredniego działania na tworzenie kości. Badania przedkliniczne wykazały, że alendronian chętniej lokalizuje się w miejscach, w których dochodzi do aktywnej resorpcji. Działanie kościogubne zostaje zahamowane, co jednak nie wpływa na formowanie i wiązanie osteoklastów. Jakość kości wytworzonej w trakcie leczenia alendronianem jest prawidłowa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie osteoporozy u kobiet 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 (ang SD - *standard deviation*) od średniej dla zdrowej populacji ludzi młodych lub jako przebyte wcześniej złamanie po niewielkim urazie, niezależnie od wartości wskaźnika gęstości mineralnej kości.

Równoważność terapeutyczna alendronianu w postaci tabletek do stosowania jeden raz w tygodniu (n = 519) i alendronianu w dawce 10 mg na dobę (n = 370) została udowodniona w rocznym wielośrodkowym badaniu u kobiet po menopauzie i z osteoporozą. Średnie zwiększenie wartości BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa po upływie jednego roku wynosiło w stosunku do wartości wyjściowej 5,1% (4,8%, 5,4%; przedział ufności 95%) w grupie otrzymującej 70 mg jeden raz na tydzień i 5,4% (5,0%, 5,8%; przedział ufności 95%) w grupie otrzymującej 10 mg na dobę. Średnie zwiększenie wartości BMD w grupie otrzymującej dawkę 70 mg jeden raz na tydzień i w grupie otrzymującej dawkę 10 mg na dobę wynosiło 2,3% i 2,9% dla szyjki kości udowej oraz 2,9% i 3,1% dla całego biodra. W obydwu grupach terapeutycznych zwiększenie gęstości kości w innych częściach kośćca było również zbliżone.

Wpływ alendronianu na BMD 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 Intervention Trial*, n = 6459).

We wstępnych badaniach skuteczności zwiększenie wartości BMD po zastosowaniu alendronianu w dobowej dawce 10 mg w porównaniu z placebo po upływie trzech lat wynosiło 8,8%, 5,9% i 7,8% odpowiednio w kręgosłupie, szyjce kości udowej i krętarzu. Wartość BMD dla całego kośćca również zwiększyła się w sposób istotny. Spośród pacjentek leczonych alendronianem odsetek kobiet, u których wystąpiło jedno lub więcej złamań trzonów kręgowych, zmniejszył się o 48% (3,2% w grupie leczonej alendronianem i 6,2% w grupie placebo). W dwuletnich badaniach stanowiących przedłużenie tych badań wskaźnik BMD dla kręgosłupa i krętarza ulegał dalszemu zwiększeniu. Ponadto wartość BMD dla szyjki kości udowej i całego kośćca utrzymywała się na tym samym poziomie.

Badanie FIT obejmowało dwa badania kontrolowane placebo, w których alendronian był podawany codziennie (w dawce 5 mg na dobę przez dwa lata i 10 mg na dobę przez kolejny rok lub dwa lata).

- FIT 1: trzyletnie badanie z udziałem 2027 pacjentek z co najmniej jednym przebyłym złamaniem (kompresyjnym) trzonów kręgowych przed rozpoczęciem badania. W tym badaniu alendronian podawany codziennie zmniejszał częstość występowania jednego lub więcej nowych złamań kręgow o 47% (7,9% w grupie leczonej alendronianem w porównaniu z 15% w grupie otrzymującej placebo). Ponadto potwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie częstości występowania złamań szyjki kości udowej (1,1% w porównaniu z 2,2%; zmniejszenie o 51%).
- FIT 2: czteroletnie badanie z udziałem 4432 pacjentek z niską masą kostną, ale bez przebytych złamań w chwili rozpoczęcia badania. W tym badaniu analiza podgrup kobiet z osteoporozą (37% całkowitej populacji, która spełniała warunki definicji osteoporozy podane powyżej) wykazała znaczącą różnicę dotyczącą częstości występowania złamań okolicy stawu biodrowego (1% w grupie leczonej alendronianem w porównaniu z 2,2% w grupie placebo; zmniejszenie o 56%) i częstości występowania jednego lub więcej nowych złamań trzonów kręgowych (2,9% w porównaniu z 5,8%; zmniejszenie o 50%).

Dzieci i młodzież

Alendronian został przebadany na niewielkiej grupie pacjentów poniżej 18 lat z osteogenezą niepełną. Uzyskane wyniki są niewystarczające dla uzasadnienia stosowania alendronianu u dzieci i młodzieży z osteogenezą niepełną.

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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

W porównaniu z dożylną dawką referencyjną, średnia doustna biodostępność alendronianu u kobiet wynosiła 0,64% dla dawek wahających się od 5 do 70 mg podawanych po nocnym powstrzymaniu się od jedzenia i dwie godziny przed normalnym czasem jedzenia śniadania. Biodostępność spadała 0,46% i 0,39% gdy alendronian podawano na godzinę lub półgodziny przed normalnym czasem spożywania śniadania. W badaniach nad osteoporozą alendronian działał skutecznie, gdy podawano go przynajmniej 30 minut przed pierwszym przyjmowanym w czasie dnia posiłkiem lub płynem.

Biodostępność była znikoma niezależnie od tego czy alendronian podawano podczas śniadania, czy do dwóch godzin po standardowym śniadaniu. Podawanie alendronianu razem z kawą lub sokiem pomarańczowym zmniejszało dostępność biologiczną o około 60%.

U osób zdrowych, prednizolon podawany doustnie (20 mg trzy razy na dobę przez pięć dni) nie dawał znaczących klinicznie zmian w doustnej dostępności biologicznej alendronianu (średni wzrost wahał się od 20% do 44%).

Dystrybucja

Badania na szczurach wykazują, że po dożylnym podaniu 1 mg/kg alendronian początkowo lokalizuje się w tkankach miękkich, a następnie szybko jest ponownie dystrybuowany do szkieletu lub wydalany z moczem. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym, wyłączając kości, wynosi u ludzi przynajmniej 28 litrów. Stężenia substancji czynnej w osoczu po podaniu doustnym dawek leczniczych są zbyt niskie, aby można je było wykryć analizą (<5 ng/ml). Wiązanie leku z białkami osocza u ludzi wynosi około 78%.

Metabolizm

Brak danych wskazujących na metabolizm produktu u zwierząt i ludzi.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki dożylniej (¹⁴C) alendronianu, około 50% dawki znakowanej radioaktywnie zostało wydalone z moczem w ciągu 72 godzin, a w kale wykryto jej niewielkie ślady lub nie wykryto w ogóle śladów promieniowania. Po podaniu dożylnie pojedynczej dawki 10 mg, klirens nerkowy alendronianu wynosił 71 ml/min, a klirens ogólnoustrojowy nie przekraczał 200 ml/min. Po dożylnym podaniu stężenie w osoczu spadło o ponad 95% w ciągu 6 godzin. Ocenia się, że okres półtrwania w organizmach ludzkich przekracza dziesięć lat, wpływając na uwalnianie się alendronianu z kośćca. U szczurów alendronian nie jest wydalany przez zasadowy lub kwaśny transport nerkowy i z tego powodu uważa się, że nie ma on wpływu na wydalanie innych substancji czynnych z ludzkiego organizmu za pośrednictwem tych systemów.

Szczególne grupy pacjentów

Badania przedkliniczne wykazały, że produkt leczniczy, który nie został nagromadzony w kościach, jest szybko usuwany w moczu. W badaniach na zwierzętach, którym długotrwale podawano dożylnie alendronian do łącznej dawki 35 mg/kg mc. nie stwierdzono nasycenia wychwytu leku 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

Konwencjonalne badania nad ogólną toksycznością, genotoksycznością, działaniem rakotwórczym nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania na samicach szczurów wykazały, że leczenie alendronianem podczas ciąży wiązało się z trudnościami podczas porodu, które związane były z hipokalcemią. Badania, podczas których podawano szczurom duże dawki wykazały zwiększoną częstość wytwarzania nieprawidłowej tkanki kostnej u płodu. Znaczenie u ludzi pozostaje nieznanne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
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

2, 4, 8, 12 lub 40 tabletek w blistrach z folii Aluminium/PVC.
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

Medana Pharma SA
ul. Wł. Łokietka 10
98-200 Sieradz

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17058

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.08.2010 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.07.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.07.2016 r.