

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alendronatum 123ratio, 70 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 142,64 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Biała lub prawie biała, owalna tabletki, z wytłoczeniem „AN 70” po jednej stronie i logo Arrow po drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie.

Alendronian zmniejsza ryzyko złamań kręgow i szyjki kości udowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wyłącznie do stosowania doustnego.

Zalecana dawka wynosi 70 mg jeden 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 kwasu alendronowego, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

W celu zapewnienia odpowiedniego wchłaniania alendronianu

Alendronatum 123ratio należy stosować co najmniej 30 minut przed przyjęciem pierwszego posiłku, napoju lub innego leku w tym dniu, popijając tylko zwykłą wodą. Inne napoje (w tym woda mineralna), pokarm lub niektóre produkty lecznicze mogą prawdopodobnie zmniejszyć wchłanianie alendronianu (patrz punkt 4.5).

W celu ułatwienia przemieszczenia się produktu leczniczego do żołądka oraz zmniejszenia ryzyka miejscowego podrażnienia przełyku i wystąpienia podrażnienia/działań niepożądanych (patrz punkt 4.4)

- Alendronatum 123ratio należy połykać wyłącznie rano, bezpośrednio po wstaniu z łóżka, popijając pełną szklanką wody (nie mniej niż 200 ml lub 7 uncji).
- Pacjenci powinni połykać tabletki Alendronatum 123ratio w całości. Pacjenci nie powinni tabletek rozgryzać, żuć ani dopuszczać do ich rozpuszczenia w ustach, ze względu na ryzyko wystąpienia owrzodzeń błony śluzowej jamy ustnej i gardła.

- Pacjenci nie powinni kłaść się aż do przyjęcia pierwszego posiłku danego dnia, który należy spożyć nie wcześniej niż po 30 minutach od połknięcia tabletki.
- Pacjenci nie powinni się kłaść przez co najmniej 30 minut po zastosowaniu Alendronatum 123ratio.
- Alendronatum 123ratio nie należy przyjmować przed położeniem się spać ani przed rannym wstaniem z łóżka.
- Pacjenci powinni otrzymywać uzupełniające preparaty wapnia oraz witaminy D jeśli ich zawartość w diecie jest niewystarczająca (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych nie stwierdzono różnic dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania alendronianu związanych z wiekiem. Nie ma więc konieczności zmiany dawkowania alendronianu u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia 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 klinicznych, nie zaleca się stosowania alendronianu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u których wskaźnik GFR jest mniejszy niż 35 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

Dzieci i młodzież

Alendronian sodu nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 18 lat ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w leczeniu osteoporozy u dzieci (patrz także punkt 5.1).

Alendronatum 123ratio nie był badany w leczeniu osteoporozy wywołanej stosowaniem glikokortykosteroidów.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne bisfosfoniany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Zaburzenia w obrębie przełyku oraz inne czynniki które opóźniają opróżnianie przełyku, takie jak zwężenia przełyku lub achalazja.
- Niemożność utrzymania pozycji stojącej lub wyprostowanej pozycji siedzącej przez co najmniej 30 minut.
- 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. Z powodu ryzyka zaostrzenia choroby podstawowej, należy zachować ostrożność podając alendronian pacjentom z czynnymi chorobami górnego odcinka przewodu pokarmowego, takimi jak trudności w połknięciu, choroba przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka lub dwunastnicy, choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, bądź w przypadku niedawno przebytych (w ciągu ostatniego roku) ciężkich chorób przewodu pokarmowego takich jak choroba wrzodowa żołądka lub czynne krwawienie z przewodu pokarmowego lub przeszli zabieg chirurgiczny w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego, z wyjątkiem plastyki odźwiernika (patrz punkt 4.3). U pacjentów, u których stwierdzono przełyk Barretta lekarz powinien rozważyć korzyści i możliwe ryzyko z zastosowania alendronianu na podstawie indywidualnej oceny pacjenta.

U pacjentów leczonych alendronianem donoszono o występowaniu objawów niepożądanych dotyczących przełyku (czasami ciężkich i wymagających leczenia szpitalnego), takich jak zapalenie

błony śluzowej przełyku, owrzodzenia i nadżerki przełyku, rzadko prowadzące do zwężenia przełyku. Lekarz powinien zwracać szczególną uwagę na jakiegokolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe możliwych zmian w przełyku i pacjentów należy poinformować o konieczności przerwania leczenia alendronianem i zgłoszenia się do lekarza, w przypadku wystąpienia objawów podrażnienia przełyku takich jak dysfagia, ból podczas połykania lub ból zamostkowy, wystąpienie lub nasilenie się zgagi.

Ryzyko wystąpienia ciężkich objawów niepożądanych dotyczących przełyku wydaje się być większe u pacjentów, którzy nie przestrzegają zasad prawidłowego przyjmowania alendronianu i (lub) kontynuują stosowanie produktu leczniczego mimo wystąpienia objawów wskazujących na podrażnienie przełyku. Ważne, aby przedstawić pacjentowi w zrozumiałym dla niego sposób wszystkie zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego (patrz punkt 4.2). Należy poinformować pacjenta, że nieprzestrzeganie zaleceń może zwiększać ryzyko występowania zaburzeń w obrębie przełyku.

W szeroko zakrojonych badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększonego ryzyka występowania choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, jednak (po wprowadzeniu do obrotu produktu) odnotowano rzadkie przypadki, niekiedy o ciężkim przebiegu z powikłaniami.

Donoszono o przypadkach martwicy kości żuchwy, związanych zazwyczaj z ekstrakcją zęba i (lub) miejscowym zakażeniem (w tym zapaleniem kości i szpiku) u pacjentów z nowotworem, którzy poddawani byli intensywnemu leczeniu, w tym dożylnie podawanymi bisfosfonianami. Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię i kortykosteroidy. O przypadkach martwicy kości żuchwy donoszono również w przypadku pacjentów z osteoporozą leczonych doustnymi bisfosfonianami.

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.

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, niski poziom higieny jamy ustnej, choroby przyzębia, inwazyjne zabiegi stomatologiczne oraz źle dopasowane protezy dentystyczne.

Przed rozpoczęciem doustnego leczenia bisfosfonianami należy rozważyć przeprowadzenie badania stomatologicznego z zastosowaniem odpowiedniego leczenia zapobiegawczego u pacjentów z nieodpowiednią higieną jamy ustnej.

Tacy pacjenci powinni w trakcie leczenia produktem leczniczym Alendronatum 123ratio unikać, o ile to możliwe, inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. U pacjentów, u których rozwinęła się martwica kości żuchwy podczas leczenia bisfosfonianami, zabieg stomatologiczny może pogorszyć objawy. Pacjenci wymagający leczenia stomatologicznego – nie są dostępne dane wskazujące na to, aby przerwanie leczenia bisfosfonianami zmniejszyło ryzyko martwicy kości żuchwy.

Kliniczna ocena lekarza prowadzącego powinna stanowić podstawę ustalenia sposobu leczenia konkretnego pacjenta w oparciu o 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.

Bóle kości, stawów i (lub) mięśni obserwowano 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 pojawić się w pierwszym dniu leczenia i (lub) po wielu miesiącach od rozpoczęcia leczenia. U większości pacjentów objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia. Nawrót objawów wystąpił po ponownym przyjęciu 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.

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka.

Pacjenci powinni być poinstruowani, że jeżeli zapomną zażyć dawki Alendronatum 123ratio, powinni zażyć jedną tabletkę rano, po przypomnieniu sobie tego faktu.

Nie powinni stosować dwóch tabletek tego samego dnia, ale powrócić do stosowania jednej tabletki jeden raz w tygodniu, jak ustalono wcześniej, w wybranym przez nich dniu.

Nie zaleca się stosowania alendronianu u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek, u których wskaźnik filtracji kłębuszkowej – GFR (klirens kreatyniny) jest mniejszy niż 35 ml/min (patrz punkt 4.2).

Należy rozważyć inne przyczyny osteoporozy poza niedoborem estrogenów i procesem starzenia się.

Przed rozpoczęciem leczenia alendronianem należy wyrównać zmniejszone stężenie wapnia we krwi - hipokalcemię (patrz punkt 4.3). Należy również skutecznie leczyć inne zaburzenia gospodarki mineralnej (takie jak niedobór witaminy D i niedoczynność przytarczyc) przed rozpoczęciem stosowania alendronianu. U pacjentów z tymi zaburzeniami podczas leczenia alendronianem, 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. Zmiany te są zazwyczaj niewielkie i bezobjawowe. Jednakże rzadko opisywano objawową hipokalcemię, niekiedy o ciężkim przebiegu, występującą często u pacjentów z czynnikami predysponującymi (np. z niedoczynnością przytarczyc, niedoborem witaminy D oraz zaburzeniami wchłaniania wapnia).

Dlatego szczególnie ważne jest zapewnienie odpowiedniej podaży wapnia i witaminy D pacjentom stosującym glikokortykosteroidy.

Alendronatum 123ratio 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

Prawdopodobne jest, że jednocześnie z alendronianem przyjmowane pokarmy i napoje (w tym woda mineralna), preparaty wapnia, leki zobojętniające sok żołądkowy i inne produkty lecznicze stosowane doustnie mogą zaburzać wchłanianie alendronianu. Dlatego po zażyciu alendronianu pacjenci powinni odczekać co najmniej 30 minut przed przyjęciem innego doustnego produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

Nie należy spodziewać się klinicznie znaczących interakcji z innymi lekami. Podczas badań klinicznych kilka pacjentek otrzymywało estrogen (dopochwowo, przezskórnie lub doustnie) jednocześnie z alendronianem. Nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych związanych z leczeniem skojarzonym.

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

Chociaż nie przeprowadzono swoistych badań dotyczących interakcji, ale w badaniach klinicznych w których podawano alendronian jednocześnie z wieloma często przepisywanymi lekami, nie obserwowano niekorzystnych klinicznie interakcji.

4.6 Wpływ na płodność ciążę i laktację

Ciąża

Alendronianu nie należy stosować w ciąży. Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania alendronianu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni szkodliwy wpływ produktu leczniczego na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu lub rozwój po urodzeniu. Alendronian podawany ciężarnym samicom szczura spowodował utrudnienia podczas porodu związane z hipokalcemią (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy alendronian jest wydzielany z mlekiem kobiet karmiących. 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 mechanicznych lub obsługę urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednakże niektóre działania niepożądane wywołane przez Alendronatum 123ratio mogą wpływać na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Indywidualna reakcja pacjenta na Alendronatum 123ratio może być różna (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

W badaniu trwającym jeden rok, z udziałem kobiet w okresie pomenopauzalnym, z osteoporozą stwierdzono podobny całkowity profil bezpieczeństwa dla tabletek alendronianu stosowanych raz w tygodniu (n=519) i alendronianu stosowanego w dawce 10 mg raz na dobę (n=370).

W dwóch, trwających 3 lata, identycznie zaplanowanych badaniach prowadzonych z udziałem kobiet po menopauzie (alendronian 10 mg: n=196; placebo: n=397), ogólny profil bezpieczeństwa stosowania alendronianu w dawce 10 mg na dobę i placebo był podobny.

Działania niepożądane, opisywane przez badaczy jako możliwe, prawdopodobne lub na pewno związane z przyjmowaniem produktu leczniczego, przedstawione zostały poniżej, jeżeli wystąpiły u

≥ 1% pacjentów którejkolwiek grupy badanej w badaniu trwającym 1 rok lub u ≥ 1% pacjentów leczonych alendronianem w dawce 10 mg/dobę i z większą częstością niż u pacjentów otrzymujących placebo w trzyletnich badaniach.

	<i>Badania trwające 1 rok</i>		<i>Badania trwające trzy lata</i>	
	<i>Alendronian raz na tydzień (n=519) %</i>	<i>Alendronian 10 mg/dobę (n=370) %</i>	<i>Alendronian 10 mg/dobę (n=196) %</i>	<i>Placebo (n=397) %</i>
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>				
Bóle brzucha	3,7	3,0	6,6	4,8
Dyspepsja (niestrawność)	2,7	2,2	3,6	3,5
Zarzucanie kwaśnej treści do przełyku	1,9	2,4	2,0	4,3
Nudności	1,9	2,4	3,6	4,0
Wzdęcia brzucha	1,0	1,4	1,0	0,8
Zaparcia	0,8	1,6	3,1	1,8
Biegunki	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>				
Bóle mięśniowo-szkieletowe (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

Następujące działania niepożądane były również opisane w badaniach klinicznych i (lub) w badaniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	
<i>Rzadko:</i>	reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy
<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)
<i>Zaburzenia ucha i błędnika:</i>	
<i>Często</i>	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego [†]
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	
<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 ^{‡§} ; złamania przeciążeniowe bliższego odcinka 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 metabolizmu i odżywiania:	
<i>Rzadko</i>	objawowa hipokalcemia, często związana z czynnikami predysponującymi [§]
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. [⊥] Zidentyfikowane po wprowadzeniu leku 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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Po doustnym zażyciu zbyt dużej dawki alendronianu może wystąpić hipokalcemia, hipofosfatemia i objawy niepożądane dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego, takie jak niestrawność, zgaga, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka lub choroba wrzodowa żołądka. Brak szczegółowych danych dotyczących przypadków przedawkowania alendronianu. W celu związania wolnego alendronianu należy podać mleko lub leki zobojętniające. 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 wpływające na budowę kości lub mineralizację, bisfosfoniany.
Kod ATC: M05BA04

Substancja czynna Alendronatium 123ratio, alendronian sodu trójwodny, 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. Produkt leczniczy hamuje aktywność osteoklastów, ale nie wpływa bezpośrednio na proces ich tworzenia. Podczas leczenia alendronianem powstaje prawidłowa tkanka kostna.

Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej

Osteoporoza jest definiowana jako choroba, w której wskaźnik gęstości mineralnej kości (ang. Bone Mineral Density, BMD) w kręgosłupie lub w szyjce kości udowej wynosi 2,5 odchylenia standardowego poniżej średniej wartości przyjętej dla populacji osób młodych lub, gdy wystąpiły wcześniej złamania z powodu łamliwości kości, niezależnie od wskaźnika gęstości mineralnej kości.

Równoważność terapeutyczną alendronianu stosowanego jeden raz na tydzień (n=519) i alendronianu w dawce 10 mg jeden raz na dobę (n=370) wykazano w badaniu wieloośrodkowym trwającym jeden rok, w którym uczestniczyły kobiety w okresie pomenopauzalnym z osteoporozą. Średnie zwiększenie wartości BMD kręgosłupa w odcinku lędźwiowym w porównaniu z wartościami początkowymi po roku obserwacji wynosiło 5,1% (przedział ufności: 95%: 4,8 - 5,4%) w grupie przyjmującej dawkę 70 mg raz na tydzień oraz 5,4% (95% przedział ufności: 5,0 - 5,8%) w grupie przyjmującej 10 mg na dobę. Średnie zwiększenie wartości BMD w grupie otrzymującej 70 mg raz na tydzień i 10 mg raz na dobę wyniosło odpowiednio 2,3% i 2,9% w szyjce kości udowej oraz odpowiednio 2,9% i 3,1% w całej okolicy stawu biodrowego. W obu grupach leczonych zwiększenie gęstości kości w innych strukturach kośćca było podobne.

Wpływ alendronianu na BMD i częstość występowania złamań u kobiet po menopauzie analizowano w dwóch wstępnych badaniach skuteczności o identycznym schemacie (n=994) oraz w badaniu FIT ang. *Fracture Intervention Trial* (n=6459).

We wstępnych badaniach skuteczności po zastosowaniu alendronianu w dawce 10 mg na dobę w porównaniu z placebo zwiększenie wartości BMD po trzech latach wyniosło 8,8%, 5,9% i 7,8% odpowiednio kręgosłupa, szyjki kości udowej i krętarza. Całkowity wskaźnik stopnia gęstości mineralnej kości (BMD) również uległ zwiększeniu. W grupie pacjentek leczonych alendronianem, odsetek pacjentek z co najmniej jednym złamaniem kręgowym zmniejszył się o 48% (alendronian 3,2% w porównaniu z placebo 6,2%). W dwuletnim okresie przedłużenia tych badań, wartość wskaźnika BMD dla kręgosłupa i krętarza nadal zwiększała się. Ponadto wartość BMD dla szyjki kości udowej i całego kośćca utrzymywała się na tym samym poziomie.

Badanie FIT składało się z dwóch prób klinicznych z grupą kontrolną placebo, w których alendronian podawano 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, u których stwierdzono co najmniej jedno złamanie (kompresyjne) kręgu przed rozpoczęciem badania. W badaniu tym alendronian podawany codziennie zmniejszał częstość występowania jednego lub więcej nowych złamań kręgowo o 47% (alendronian 7,9% w porównaniu do placebo 15,0%). Ponadto, stwierdzono statystycznie znamienne zmniejszenie występowania złamań szyjki kości udowej (1,1% w porównaniu do 2,2%, zmniejszenie o 51%).
- FIT 2: Czteroletnie badanie z udziałem 4432 pacjentek z małą masą kostną, ale bez wcześniejszych złamań kręgowo. W tym badaniu analiza wyników w podgrupie kobiet z osteoporozą (37% kobiet spełniało kryteria osteoporozy podane wyżej) wykazała statystycznie znamienne różnicę częstości występowania złamań szyjki kości udowej (alendronian 1,0% w porównaniu z placebo 2,2%,

redukcja o 56%) oraz w częstości występowania jednego lub więcej nowych złamań kręgow (2,9 % w porównaniu do 5,8%, redukcja o 50%).

Dzieci i młodzież

Alendronian sodu był badany na małej grupie pacjentów z wrodzoną łamliwością kości (*osteogenesis imperfecta*) w wieku poniżej 18 lat. Badania są niewystarczające aby można było stosować produkt leczniczy u dzieci z wrodzoną łamliwością kości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

W porównaniu z dawką referencyjną dożylną średnia dostępność biologiczna alendronianu u kobiet po podaniu doustnym dawek od 5 do 70 mg, po całonocnej przerwie w posiłkach, na 2 godziny przed standardowym śniadaniem wynosiła 0,64%. Dostępność biologiczna ulegała zmniejszeniu średnio do 0,46% i 0,39%, gdy alendronian podawano odpowiednio na godzinę lub pół godziny przed standardowym śniadaniem. W badaniach dotyczących leczenia osteoporozy, alendronian okazał się skuteczny, gdy podawano go na co najmniej 30 minut przed pierwszym posiłkiem lub napojem danego dnia. Dostępność biologiczna była bliska zeru, niezależnie od tego, czy alendronian podawano jednocześnie ze standardowym śniadaniem czy do dwóch godzin po nim. Podawanie alendronianu jednocześnie z kawą lub sokiem pomarańczowym powodowało zmniejszenie jego dostępności biologicznej o około 60%. U osób zdrowych, doustna dawka prednizolonu (20 mg trzy razy na dobę przez pięć dni) nie spowodowała klinicznie istotnych zmian dostępności biologicznej alendronianu podawanego doustnie (średnie zwiększenie wahało się od 20% do 44%).

Dystrybucja

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

Metabolizm

Brak dowodów na to, że alendronian jest metabolizowany u zwierząt lub u ludzi.

Eliminacja

Po dożylnym podaniu pojedynczej dawki alendronianu znakowanej izotopem węgla [¹⁴C], w ciągu 72 godzin około 50% dawki izotopu wydalane jest w moczu, natomiast w kale stwierdza się niewielką radioaktywność lub całkowity jej brak. Po podaniu pojedynczej dawki dożylny 10 mg, klirens nerkowy alendronianu wynosił 71 ml/min, a klirens ustrojowy nie przekraczał 200 ml/min. Stężenia w osoczu zmniejszyły się o ponad 95% w ciągu 6 godzin po podaniu dożylnym. Szacuje się, że okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji u ludzi wynosi ponad 10 lat, co odzwierciedla uwalnianie alendronianu z kośćca.

U szczurów alendronian nie był wydalany za pośrednictwem układów transportowych kwasów ani zasad w nerkach i na tej podstawie przypuszcza się, że produkt leczniczy nie powinien zaburzać podobnej drogi wydalania innych leków z organizmu człowieka.

Farmakokinetyka w różnych grupach pacjentów

Badania przedkliniczne wykazały, że alendronian, który nie został zmagazynowany w tkance kostnej, jest szybko wydalany w moczu. U zwierząt nie stwierdzono wysycenia wychwytu alendronianu przez tkankę kostną po długotrwałym podawaniu dożylnie dawek w wysokości do 35 mg/kg. Chociaż brak dostępnych danych klinicznych, można jednak przypuszczać, że podobnie jak u zwierząt, wydalanie alendronianu przez nerki może być zmniejszone u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Z tego względu u chorych w tej grupie można oczekiwać nieco większego nagromadzenia alendronianu w tkance kostnej (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności ogólnej, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie wykazały występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania na samicach szczura wykazały, że podawanie alendronianu w okresie ciąży powoduje zaburzenia przebiegu porodu związanego z hipokalcemią. W badaniach na szczurach otrzymujących duże dawki alendronianu stwierdzono zwiększoną częstość występowania nieprawidłowego wytwarzania tkanki kostnej u płodów. Znaczenie tych danych dla ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki są dostępne w dwuwarstwowych blistrach (PVC/ PVDC/Aluminium) zawierających 2, 4, 8, 12 i 40 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

123ratio Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMER(POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 12723

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.02.2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.01.2011 r.

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

28.07.2016 r.