

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alendronat Aurobindo, 70 mg, tabletki

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 70 mg kwasu alendronowego (co odpowiada 91,363 mg sodu alendronianu trójwodnego)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe, niepowlekane tabletki z wytłoczonym napisem "F" na jednej stronie i "21" po drugiej stronie. Rozmiar tabletki to 12,8 mm x 7,0 mm.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie.

Kwas alendronowy zmniejsza ryzyko złamań kręgow i szyjki kości udowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka to jedna tabletki 70 mg raz na tydzień.

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdego pacjenta indywidualnie na podstawie korzyści i potencjalnego ryzyka związanego ze stosowaniem kwasu alendronowego, szczególnie po co najmniej 5. latach stosowania.

W celu zapewnienia odpowiedniego wchłaniania alendronianu:

Tabletki Alendronat Aurobindo należy przyjmować co najmniej 30 minut przed spożyciem danego dnia pierwszego posiłku, napoju lub przyjęciem innych leków, popijając tylko zwykłą wodą. Inne napoje (w tym woda mineralna), pokarm i niektóre leki mogą prawdopodobnie zmniejszać wchłanianie alendronianu (patrz punkt 4.5).

Aby ułatwić przemieszczanie się produktu leczniczego do żołądka i tym samym zmniejszyć ryzyko podrażnienia przełyku lub działań niepożądanych w obrębie przełyku (patrz punkt 4.4):

- Alendronat Aurobindo należy połykać wyłącznie rano, zaraz po wstaniu z łóżka, popijając pełną szklanką wody (nie mniej niż 200 ml).
- Alendronat Aurobindo należy połknąć w całości. Tabletek nie należy rozgryzać, żuć ani dopuszczać do rozpuszczenia w jamie ustnej z powodu ryzyka wystąpienia owrzodzeń błony śluzowej części ustnej gardła.
- Pacjenci nie powinni kłaść się do czasu przyjęcia pierwszego posiłku danego dnia, który powinien być spożyty co najmniej 30 minut po przyjęciu tabletki.
- Pacjenci nie powinni kłaść się przez co najmniej 30 minut po przyjęciu produktu Alendronat Aurobindo.

- Produktu Alendronat Aurobindo nie należy przyjmować przed położeniem się spać lub rano, przed wstaniem z łóżka.

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

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych nie stwierdzono związków z wiekiem różnic dotyczących profilu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania alendronianu. W związku z tym dostosowanie dawkowania nie jest konieczne u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne u pacjentów, u których wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ang. GFR) jest większy niż 35 ml/min. Alendronian nie jest zalecany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u których wartość GFR jest mniejsza niż 35 ml/min, z powodu braku doświadczenia.

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).

Alendronat Aurobindo w dawce 70 mg raz na tydzień nie został przebadany w celu leczenia pacjentów z osteoporozą wywołaną stosowaniem glikokortykosteroidów.

4.3 Przeciwwskazania

- Choroby przełyku i inne patologie opóźniające proces opróżnienia przełyku, takie jak zwężenie lub achalazja.
- Niemożność utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej przez co najmniej 30 minut.
- Nadwrażliwość na alendronian, inne bisfosfoniany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.
- Hipokalcemia.
- Patrz także punkt 4.4 - Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

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 podczas stosowania alendronianu u pacjentów z czynnymi schorzeniami górnego odcinka przewodu pokarmowego, takimi jak: utrudnione połykanie, choroby przełyku, zapalenie błony śluzowej lub choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, bądź w przypadku niedawno przebytych (w ciągu ostatniego roku) ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych, takich jak choroba wrzodowa żołądka, czynne krwawienie lub zabieg chirurgiczny w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego, z wyjątkiem plastyki wpustu żołądka (patrz punkt 4.3). U pacjentów ze zdiagnozowanym przełykiem Barreta osoby przepisujące lek powinny rozważyć stosunek korzyści do potencjalnego ryzyka działania alendronianu u poszczególnego pacjenta.

Działania niepożądane w obrębie przełyku (niekiedy ciężkie i wymagające leczenia szpitalnego) takie jak: zapalenie, owrzodzenia lub nadżerki, w rzadkich przypadkach prowadzące do zwężenia przełyku, obserwowano u pacjentów stosujących alendronian. Dlatego lekarz powinien być wyczulony na jakiegokolwiek objawy (przedmiotowe i podmiotowe) u pacjenta, które mogą świadczyć o wystąpieniu działań niepożądanych w obrębie przełyku. Należy pouczyć pacjenta o konieczności przerwania leczenia alendronianem i skontaktowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia

objawów podrażnienia przełyku, takich jak: utrudnione połykanie, ból podczas połykania, ból zamostkowy lub pojawienie się lub nasilanie zgagi.

Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dotyczących przełyku wydaje się większe u pacjentów, którzy nie stosują alendronianu w sposób prawidłowy i (lub) kontynuują leczenie alendronianem pomimo wystąpienia objawów podrażnienia przełyku. Jest bardzo ważne, aby pacjent otrzymał wszystkie zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego i aby były one dla niego całkowicie zrozumiałe (patrz punkt 4.2). Pacjenci powinni być poinformowani, że nieprzestrzeganie podanych zaleceń może zwiększać ryzyko zaburzeń przełyku.

Pomimo iż podczas szeroko zakrojonych badań klinicznych nie obserwowano zwiększenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, po wprowadzeniu alendronianu do obrotu donoszono o rzadkich przypadkach choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, niekiedy ciężkich i przebiegających z powikłaniami.

Martwica kości szczęki, na ogół związana z ekstrakcją zęba i (lub) miejscowym zakażeniem (w tym zapalenie kości i szpiku) obserwowana była u pacjentów z rakiem, otrzymujących schematy leczenia obejmujące głównie dożylnie podawane bisfosfoniany. Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię oraz kortykosteroidy. Martwicę kości szczęki opisywano także u pacjentów z osteoporozą otrzymujących doustne bisfosfoniany.

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

- (np. siłę działania leku z grupy bisfosfonianów (największa w przypadku kwasu zoledronowego), drogę podania (patrz powyżej) oraz dawkę skumulowaną u pacjentów chorych na raka).
- Jednoczesne czynniki ryzyka to: rak, chemioterapia, radioterapia, stosowanie kortykosteroidów, palenie tytoniu.
- Choroby jamy ustnej i zębów w wywiadzie, nieprawidłowa higiena jamy ustnej, choroby przyzębia, urazy zębowe, 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.

W okresie leczenia pacjenci ci powinni, jeśli to możliwe, unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. W przypadku pacjentów, u których w okresie leczenia bisfosfonianami wystąpiła martwica kości szczęki, stomatologia chirurgiczna może zaostrzyć ten stan. Brak danych wykazujących, czy zaprzestanie leczenia bisfosfonianami zmniejsza ryzyko martwicy kości szczęki u pacjentów wymagających zabiegów stomatologicznych. Ocena kliniczna lekarza prowadzącego powinna określić plan postępowania z każdym pacjentem na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

W trakcie leczenia bisfosfonianami należy zachęcać wszystkich pacjentów 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 zakażenie ucha.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub

krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciężenia. 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 dopuszczeniu do obrotu rzadko donoszono o występowaniu ostrych reakcji skórnych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka.

Donoszono o bólu kości, stawów i (lub) mięśni u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany. W badaniach po wprowadzeniu produktu do obrotu objawy te rzadko były ciężkie i (lub) powodujące niesprawność (patrz punkt 4.8).

Okres czasu do wystąpienia objawów był różny i wynosił od jednego dnia do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia. U większości pacjentów objawy ustępowały po przerwaniu leczenia oraz pojawiały się na nowo po powrocie do leczenia tym samym lekiem lub innym bisfosfonianem.

Pacjentów należy pouczyć, że jeśli zapomną przyjąć dawkę produktu leczniczego Alendronat Aurobindo przyjmowanego raz na tydzień, to powinni przyjąć jedną tabletkę następnego dnia rano, po tym jak sobie przypomną. Pacjentom nie wolno przyjmować dwóch tabletek tego samego dnia, lecz należy powrócić do przyjmowania 1 tabletki raz na tydzień, tak jak w oryginalnym schemacie dawkowania, w wybranym przez nich dniu.

Alendronian nie jest zalecany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, jeżeli wartość GFR jest mniejsza niż 35 ml/min (patrz punkt 4.2).

Należy rozważyć inne możliwe przyczyny osteoporozy poza niedoborem estrogenów i wiekiem.

Hipokalcemia musi być wyrównana przed rozpoczęciem leczenia alendronianem (patrz punkt 4.3).

Inne zaburzenia gospodarki mineralnej (takie jak niedobór witaminy D, niedoczynność przytarczyc) powinny być również skutecznie leczone przed rozpoczęciem stosowania alendronianu. U tych pacjentów stężenie wapnia w surowicy krwi i objawy hipokalcemii należy ściśle monitorować podczas leczenia produktem Alendronat Aurobindo.

Wraz z pozytywnym działaniem alendronianu na zwiększenie mineralizacji kości, może wystąpić zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy szczególnie u pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy, u których może występować obniżone wchłanianie wapnia. Występuje ono zazwyczaj w niewielkim nasileniu i przebiega bezobjawowo. Jednak, w rzadkich przypadkach, donoszono o wystąpieniu objawowej hipokalcemii, bardzo rzadko o ciężkim przebiegu i często obserwowaną u pacjentów z czynnikami predysponującymi (jak np. niedoczynność przytarczyc, niedobór witaminy D, zaburzenia wchłaniania wapnia). Dlatego szczególnie ważne jest upewnienie się, że pacjenci stosujący glikokortykosteroidy przyjmują odpowiednią ilość wapnia i witaminy D.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stosowany jednocześnie z alendronianem pokarm i napoje (w tym woda mineralna), preparaty wapnia, leki zobojętniające sok żołądkowy oraz niektóre leki doustne prawdopodobnie mogą zaburzać wchłanianie alendronianu. Dlatego pacjenci muszą odczekać co najmniej 30 minut po przyjęciu alendronianu, zanim zastosują jakikolwiek inny leczniczy produkt doustny (patrz punkt 4.2 oraz 5.2).

Nie należy spodziewać się innych interakcji lekowych o istotnym znaczeniu klinicznym. Pewna liczba pacjentek w badaniach klinicznych stosowała estrogen (podawany dopochwowo, przezskórnie lub doustnie) równocześnie z alendronianem. Żadnych działań niepożądanych nie odnotowano w takim leczeniu skojarzonym.

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

Pomimo, że nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji z alendronianem, jednak alendronian był stosowany w badaniach klinicznych jednocześnie z wieloma innymi, często przepisywanymi produktami leczniczymi, z którymi nie stwierdzono występowania klinicznie niekorzystnych interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie podczas ciąży

Alendronianu nie należy stosować w ciąży. Brak wystarczających danych dotyczących stosowania alendronianu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego szkodliwego wpływu dużych dawek na ciążę, rozwój embrionu/płodu, rozwój pourodzeniowy. Alendronian podany ciężarnym samicom szczura powodował związane z hipokalcemią zaburzenia porodu (patrz punkt 5.3).

Stosowanie w okresie karmienia piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak donoszono o szeregu działań niepożądanych alendronianu, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń. Indywidualna reakcja na Alendronat Aurobindo może być różna (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

W jednorocznym badaniu przeprowadzonym z udziałem kobiet po menopauzie z osteoporozą ogólne profile bezpieczeństwa alendronianu sodu 70 mg podawanego raz w tygodniu (n=519) i alendronianu 10 mg/dobę (n=370) były podobne.

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

Działania niepożądane opisywane przez badaczy jako możliwe, prawdopodobnie lub na pewno związane ze stosowaniem produktu leczniczego, przedstawione zostały poniżej, jeżeli występowały u $\geq 1\%$ leczonych w którejkolwiek z grup w rocznym badaniu lub $\geq 1\%$ pacjentów leczonych

alendronianem w dawce 10 mg/dobę i z większą częstością niż u pacjentów otrzymujących placebo w badaniach trzyletnich.

	<i>Badanie trwające rok</i>		<i>Badania trwające trzy lata</i>	
	<i>Alendronian 70 mg/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
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	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
Utrudnione połykanie	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 neurologiczne</i>				
Bóle głowy	0,4	0,3	2,6	1,5

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

Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$ w tym pojedyncze przypadki).

Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko: reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko: objawowa hipokalcemia, zazwyczaj w związku z istniejącymi czynnikami ryzyka
Zaburzenia układu nerwowego	Często: bóle głowy, zawroty głowy Niezbyt często: zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	Niezbyt często: zapalenie oka (zapalenie błony naczyniowej gałki ocznej, zapalenie twardówki, zapalenie błaszki nadtwardówkowej)
Zaburzenia ucha i błędnika	Często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego [†]
Zaburzenia żołądka i jelit	Często : bóle brzucha, dyspepsja, zaparcia, biegunka, oddawanie gazów, owrzodzenie przełyku*, utrudnione połykanie, wzdęcia, zarzucanie kwaśnej treści do przełyku

	Niezbyt często: nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie przełyku*, nadżerki błony śluzowej przełyku*, smoliste stolce. Rzadko: zwężenie przełyku*, owrzodzenie jamy ustnej i gardła*, w górnym odcinku przewodu pokarmowego perforacja, owrzodzenia, krwawienie [§]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często: wysypka, świąd, rumień Często: łysienie [†] , świąd [†] Rzadko: wysypka skórna z nadwrażliwością na światło, ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwice oddzielanie się naskórka.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często: ból mięśniowo-szkieletowy (kości, mięśni lub stawów), niekiedy ciężki ^{†§} Rzadko: martwica kości szczęki, złamania z przeciążenia części bliższej trzonu kości udowej [‡] (działania niepożądane klasy bisfosfonianów) Bardzo rzadko: martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów).
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często: przemijające objawy jak w ostrej fazie odpowiedzi (ból mięśni, złe samopoczucie, w rzadkich przypadkach gorączka), zazwyczaj w związku z rozpoczęciem leczenia Często: astenia, obrzęki obwodowe

§ patrz punkt 4.4

Częstość † w badaniach klinicznych była podobna w grupie leku i otrzymującej placebo.

* Patrz punkty 4.2 i 4.4

‡ To działanie niepożądane zostało zidentyfikowane przez nadzór po wprowadzeniu do obrotu.

Rzadko występujące działania zostały oszacowane na podstawie odpowiednich badań klinicznych.

[‡] działanie niepożądane zostało zidentyfikowane w ramach obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Hipokalcemia, hipofosfatemia i działania niepożądane w obrębie przewodu pokarmowego, takie jak: zaburzenia żołądkowe, zgaga, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, owrzodzenia mogą wystąpić po przedawkowaniu doustnym.

Brak jest dokładnych danych dotyczących leczenia przedawkowania alendronianu. Mleko lub leki zobojętniające należy podać w celu związania alendronianu. Z powodu niebezpieczeństwa podrażnienia błony śluzowej przełyku nie należy wywoływać wymiotów, a pacjent powinien zachować wyprostowaną pozycję.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany.

Kod ATC: M 05 BA 04

Substancja czynna produktu leczniczego Alendronat Aurobindo, kwas alendronowy, jest bisfosfonianiem, który hamuje osteoklastyczną resorpcję kości, nie wpływając bezpośrednio na procesy tworzenia kości. Badania przedkliniczne wykazały, że kwas alendronowy umiejscawia się preferencyjnie w miejscach aktywnej resorpcji tkanki kostnej. Aktywność osteoklastów zostaje zahamowana, natomiast tworzenie i wiązanie się osteoklastów z tkanką kostną pozostaje niezmienione. Tkanka kostna wytworzona podczas leczenia kwasem alendronowym ma prawidłową budowę.

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie

Osteoporozę definiuje się jako mniejszą o 2,5 SD (odchylenia standardowe) gęstość mineralną kości (ang. BMD) szyjki udowej lub kręgosłupa w odniesieniu do wartości średniej dla zdrowej populacji ludzi młodych lub jako złamania z powodu łamliwości kości, które wystąpiły wcześniej, niezależnie od gęstości mineralnej kości.

Równoważność terapeutyczna kwasu alendronowego w postaci tabletek stosowanych raz na tydzień (n=519) oraz kwasu alendronowego stosowanego w dawce 10 mg raz na dobę (n=370) została udowodniona w rocznym badaniu wielośrodowym u kobiet po menopauzie i z osteoporozą. Średnie zwiększenie gęstości mineralnej kości w stosunku do wartości początkowej BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa po upływie roku wynosiło 5,1% (4,8%, 5,4%; przedział ufności 95%) w grupie otrzymującej 70 mg raz na tydzień i 5,4% (5,0%, 5,8%; przedział ufności 95%) w grupie przyjmującej 10 mg na dobę. Średnie zwiększenie wartości BMD w grupie otrzymującej 70 mg raz na tydzień oraz w grupie otrzymującej 10 mg raz na dobę wynosiło odpowiednio 2,3% i 2,9% w obrębie szyjki kości udowej oraz 2,9% i 3,1 % w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej. W obu leczonych grupach zwiększenie BMD w innych strukturach kośćca było również podobne.

Wpływ kwasu alendronowego na masę kostną i częstość występowania złamań u kobiet po menopauzie badano w dwóch wstępnych badaniach skuteczności o jednakowym schemacie (n=994) oraz w badaniu *Fracture Intervention Trial* (FIT: n=6459).

We wstępnych badaniach skuteczności zwiększenie BMD pod wpływem kwasu alendronowego stosowanego w dawce 10 mg na dobę w stosunku do placebo, po 3 latach, wynosiło 8,8%, 5,9% i 7,8% w obrębie kręgosłupa, szyjki kości udowej i krętarza. Dla całego kośćca BMD również zwiększyło się w sposób znaczący. U pacjentów leczonych kwasem alendronowym odsetek osób z przebyłym co najmniej jednym złamaniem kręgowym zmniejszył się o 48% (alendronian 3,2% w porównaniu z placebo 6,2%). Podczas dwuletnich badań, stanowiących rozszerzenie tych badań, BMD kręgosłupa i krętarza wykazywało tendencję wzrastającą. Ponadto BMD szyjki kości udowej i całego kośćca zostało utrzymane.

Badanie FIT składało się z dwóch badań kontrolowanych placebo, w których kwas alendronowy stosowany był raz na dobę (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 przebyłym co najmniej jednym złamaniem (kompresyjnym) kręgow przed rozpoczęciem badania. W badaniu tym kwas alendronowy stosowany codziennie zmniejszał częstość występowania ≥ 1 nowych złamań kręgow o 47% (kwas alendronowy 7,9% w porównaniu z placebo 15%). Ponadto potwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie częstości występowania złamań szyjki kości udowej (1,1% w stosunku do 2,2%, zmniejszenie o 51%).
- FIT 2: czteroletnie badanie z udziałem 4432 pacjentek z małą masą kostną, ale bez przebytych złamań w dniu rozpoczęcia badania. W tym badaniu, w wyniku analizy podgrupy u kobiet z osteoporozą (37% całkowitej populacji spełniającej kryteria definicji osteoporozy podane wyżej) zaobserwowano istotną różnicę częstości występowania złamań szyjki kości udowej (kwas alendronowy 1% w porównaniu z placebo 2,2%, zmniejszenie o 56%) i częstości 1. złamania kręgow (2,9% w stosunku do 5,8%, zmniejszenie 50%).

Wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych, bezobjawowe, łagodne i przemijające zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów obserwowano u około 18 i 10%, odpowiednio, u pacjentów przyjmujących alendronian 10 mg/dobę w porównaniu z około 12 i 3% osób przyjmujących placebo. Jednak częstość zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy do $< 8,0$ mg/dl ($< 2,0$ mmol/l) i stężenia fosforanów do $\leq 2,0$ mg/dl ($\leq 0,65$ mmol/l) była podobna w obu grupach.

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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

W stosunku do porównawczej dawki podawanej dożylnie, średnia biodostępność kwasu alendronowego podanego doustnie u kobiet wynosiła 0,64% dla dawek od 5 do 70 mg, podanych po nocnej przerwie w posiłkach i na dwie godziny przed spożyciem standardowego śniadania. Biodostępność zmniejszała się około 0,46% i 0,39%, gdy alendronian podawano godzinę lub pół godziny przed standardowym śniadaniem. W badaniach dotyczących leczenia osteoporozy kwas alendronowy był skuteczny, jeśli podawano go co najmniej 30 minut przed spożyciem pierwszego danego dnia posiłku lub napoju.

Biodostępność była znikoma niezależnie od tego, czy kwas alendronowy był stosowany podczas, czy w ciągu dwóch godzin po standardowym śniadaniu. Jednoczesne podanie kwasu alendronowego z kawą lub sokiem pomarańczowym powodowało zmniejszenie biodostępności o około 60%.

U zdrowych osób, prednizon stosowany doustnie (20 mg trzy razy na dobę przez pięć dni) nie powodował istotnych klinicznie zmian w biodostępności kwasu alendronowego po podaniu doustnym (średnie zwiększenie wahało się od 22% do 44%).

Dystrybucja:

Badania u szczurów wykazały, że kwas alendronowy podany dożylnie w dawce 1mg/kg mc. początkowo ulega dystrybucji do tkanek miękkich, następnie szybko przemieszcza się do kości lub zostaje wydalony w moczu. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym, z wyłączeniem kości, wynosi u ludzi co najmniej 28 litrów. Stężenia produktu leczniczego w osoczu po podaniu doustnych dawek leczniczych są za małe, aby można je było oznaczyć metodami analitycznymi (< 5 ng/ml). Stopień wiązania z białkami osocza u ludzi wynosi około 78%.

Metabolizm:

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

Wydalanie:

Po dożylnym podaniu pojedynczej dawki kwasu alendronowego znakowanego izotopem węgla ¹⁴C, około 50% izotopu ulegało wydaleniu w moczu w ciągu 72 godzin, a w kale była mała aktywność promieniotwórcza lub całkowity jej brak. Po dożylnym podaniu pojedynczej dawki 10 mg, klirens nerkowy kwasu alendronowego wynosił 71 ml/min, a klirens ogólnoustrojowy nie był większy niż 200 ml/min. Stężenie w osoczu zmniejszało się o ponad 95% w ciągu 6 godzin po podaniu dożylnym. Końcowy okres półtrwania u ludzi szacowany jest na ponad dziesięć lat, co odzwierciedla czas uwalniania kwasu alendronowego z kośćca. Kwas alendronowy nie jest wydalany za pośrednictwem układów przenośników kwasów ani zasad w nerkach szczura i dlatego uważa się, że nie wpływa on na proces wydalania innych produktów leczniczych zachodzący przy udziale tych układów przenośnikowych u ludzi.

Szczególne grupy pacjentów

Badania niekliniczne wykazują, że produkt leczniczy nie związany w kościach ulega szybkiemu wydalaniu z moczem. U zwierząt po długotrwałym stosowaniu dożylnym produktu leczniczego do skumulowanej dawki 35 mg/kg mc. nie stwierdzono wysycenia wychwyty produktu leczniczego przez tkankę kostną. Pomimo braku wystarczających danych klinicznych, przypuszcza się, że podobnie jak u zwierząt, wydalanie kwasu alendronowego przez nerki może być zmniejszone u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Z tego powodu, może wystąpić nieco zwiększona kumulacja kwasu alendronowego w tkance kostnej u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W standardowych badaniach bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności ogólnej po dawkach wielokrotnych, genotoksyczności i działania rakotwórczego nie wykazano szczególnego zagrożenia dla ludzi. Badania u samic szczura wykazały, że stosowanie kwasu alendronowego w okresie ciąży powoduje zaburzenia przebiegu porodu z powodu hipokalcemii. Badania u szczurów, którym podawano duże dawki, wykazały zwiększoną częstość nieprawidłowego tworzenia kości u płodu. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi jest nieznane.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (PH – 102)
Skrobia kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
Powidon (K 30)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVdC/Aluminium w pudełku tekturowym

Wielkości opakowań: 2, 4, 8, 12, 20, 30, 40, 50 i 60 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

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana FRN 1913
Malta

8 NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

19850

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 marca 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 sierpnia 2015

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO