

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alendronic acid + Colecalciferol Sandoz, 70 mg + 5600 IU, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 70 mg kwasu alendronowego (*Acidum alendronicum*) w postaci sodu alendronianu trójwodnego i 140 mikrogramów cholekalcyferolu (*Cholecalciferolum*), co odpowiada 5600 IU witaminy D₃.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletkę zawiera 9,8 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę

Białe lub prawie białe tabletkę z wytłoczonym oznakowaniem 714 po jednej stronie, o wymiarach około 12,6 mm x 6,6 mm x 5,2 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stosowanie produktu leczniczego Alendronic acid + Colecalciferol Sandoz jest wskazane w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet, które nie otrzymują preparatów witaminy D i obciążone są ryzykiem jej niedoboru. Produkt leczniczy Alendronic acid + Colecalciferol Sandoz zmniejsza ryzyko złamań kręgow i szyjki kości udowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecaną dawką jest jedna tabletkę przyjmowana raz w tygodniu.

Należy poinstruować pacjentki, że jeśli pominią dawkę produktu leczniczego Alendronic acid + Colecalciferol Sandoz, jedną tabletkę powinny przyjąć rano w następnym dniu po przypomnieniu sobie. Nie należy przyjmować dwóch tabletek w tym samym dniu, lecz nadal przyjmować jedną tabletkę raz w tygodniu w wybranym uprzednio dniu.

Ze względu na charakter procesu chorobowego w osteoporozie, produkt leczniczy Alendronic acid + Colecalciferol Sandoz jest przeznaczony do długotrwałego stosowania.

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia osteoporozy bisfosfonianami. U każdej pacjentki należy okresowo weryfikować konieczność dalszego leczenia na podstawie korzyści i ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Alendronic acid + Colecalciferol Sandoz, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

Jeśli podaż wapnia w diecie jest niewystarczająca, pacjentki powinny przyjmować dodatkowo preparaty wapnia (patrz punkt 4.4). Nie zbadano, czy przyjmowanie raz w tygodniu 5600 IU witaminy

D₃ zawartej w produkcie leczniczym Alendronic acid + Colecalciferol Sandoz jest równoważne z codziennym przyjmowaniem 800 IU witaminy D.

Pacjentki w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych nie stwierdzono zależności od wieku różnicy skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania alendronianu. Dlatego modyfikacja dawki u kobiet w podeszłym wieku nie jest konieczna.

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Alendronic acid + Colecalciferol Sandoz u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek i klirensiem kreatyniny poniżej 35 ml/min ze względu na brak doświadczenia. U pacjentek z klirensiem kreatyniny większym niż 35 ml/min modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Alendronic acid + Colecalciferol Sandoz u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Produktu leczniczego Alendronic acid + Colecalciferol Sandoz nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak dostępnych danych dotyczących kwasu alendronowego w połączeniu z cholekalcyferolem. Obecnie dostępne dane dotyczące stosowania kwasu alendronowego u dzieci i młodzieży opisano w punkcie 5.1.

Sposób podawania

Podanie doustne.

W celu zapewnienia odpowiedniego wchłaniania alendronianu:

Produkt leczniczy Alendronic acid + Colecalciferol Sandoz należy przyjmować popijając wyłącznie wodą (nie wodą mineralną), co najmniej 30 minut przed pierwszym posiłkiem/napojem lub zażyciem innego leku w danym dniu (w tym leków zobojętniających, preparatów wapnia i witamin). Inne napoje (także woda mineralna), pokarmy i niektóre leki mogą zmniejszać wchłanianie alendronianu (patrz punkty 4.5 i 4.8).

W celu zminimalizowania ryzyka podrażnienia przełyku i związanych z tym działań niepożądanych (patrz punkt 4.4) należy przestrzegać następujących zaleceń:

- Produkt leczniczy Alendronic acid + Colecalciferol Sandoz należy przyjmować rano po wstaniu z łóżka, popijając pełną szklanką wody (nie mniej niż 200 ml).
- Tabletki leku Alendronic acid + Colecalciferol Sandoz należy połykać w całości. Nie należy ich rozgniatać lub żuć ani dopuścić do rozpuszczenia w ustach, ze względu na ryzyko owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej lub gardła.
- Pacjentka nie powinna kłaść się przez co najmniej 30 minut od przyjęcia tabletki ani do czasu spożycia pierwszego posiłku w danym dniu.
- Produktu leczniczego Alendronic acid + Colecalciferol Sandoz nie należy przyjmować przed snem ani przed rannym wstaniem z łóżka.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Choroby przełyku i inne czynniki, które opóźniają jego opróżnianie (np. zwężenie lub achalazja).
- Niemożność utrzymania pozycji pionowej (stania lub siedzenia) przez co najmniej 30 minut.
- Hipokalcemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Alendronian

Działania niepożądane dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego

Alendronian może powodować miejscowe podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu

pokarmowego. Ze względu na możliwość nasilenia objawów istniejącej choroby, należy zachować ostrożność podczas stosowania alendronianu u pacjentek z czynnymi zaburzeniami dotyczącymi górnego odcinka przewodu pokarmowego (takimi jak trudności w połykaniu, choroby przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie błony śluzowej dwunastnicy, choroba wrzodowa) lub z przebytą ostatnio (w ciągu ostatniego roku) ciężką chorobą przewodu pokarmowego, taką jak wrzód trawienny, czynne krwawienie z przewodu pokarmowego, zabieg chirurgiczny w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego inny niż plastyka odźwiernika (patrz punkt 4.3). U pacjentek z rozpoznaniem przełykiem Barretta lekarz powinien rozważyć indywidualnie korzyści i możliwe ryzyko stosowania alendronianu.

U osób przyjmujących alendronian opisywano objawy niepożądane dotyczące przełyku (czasami ciężkie i wymagające hospitalizacji), takie jak zapalenie przełyku, owrzodzenie i nadżerki przełyku, rzadko prowadzące do zwężenia przełyku. Dlatego należy zwracać szczególną uwagę, czy u pacjentki nie występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy wskazujące na wpływ produktu leczniczego na przełyk. Należy poinstruować pacjentkę, aby w razie wystąpienia objawów podrażnienia przełyku (takich jak trudności lub ból w czasie połykania, ból zamostkowy, wystąpienie po raz pierwszy lub nasilenie się zgagi) odstawiła alendronian i zwróciła się do lekarza (patrz punkt 4.8).

Wydaje się, że ryzyko ciężkich działań niepożądanych dotyczących przełyku jest większe u pacjentek, które nie stosują alendronianu zgodnie z zaleceniami i (lub) przyjmują go nadal mimo wystąpienia objawów wskazujących na podrażnienie przełyku. Bardzo ważne, aby pacjentka otrzymała wszystkie zalecenia dotyczące dawkowania produktu leczniczego i zrozumiała je (patrz punkt 4.2). Pacjentki należy poinformować, że niestosowanie się do zaleceń może zwiększać ryzyko zaburzeń w obrębie przełyku.

Wprawdzie w obszernych badaniach klinicznych z zastosowaniem alendronianu nie stwierdzono zwiększonego ryzyka owrzodzenia żołądka i dwunastnicy, ale po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano nieliczne przypadki owrzodzenia żołądka i dwunastnicy, niekiedy o ciężkim przebiegu z powikłaniami (patrz punkt 4.8).

Martwica kości szczęki

U pacjentów z rakiem, u których schematy leczenia obejmowały bisfosfoniany podawane głównie drogą dożylną, opisywano występowanie martwicy kości szczęki, na ogół związanej z ekstrakcją zęba i (lub) miejscowym zakażeniem (włącznie z zapaleniem szpiku). U wielu z tych pacjentów stosowano również chemioterapię i kortykosteroidy. Martwicę kości szczęki opisywano również u pacjentów z osteoporozą, którzy otrzymywali bisfosfoniany doustnie.

Ocena indywidualnego ryzyka rozwoju martwicy kości szczęki powinna uwzględniać następujące czynniki:

- siła działania bisfosfonianu (największa w przypadku kwasu zoledronowego), droga jego podania (patrz wyżej) i dawka skumulowana;
- choroba nowotworowa, chemioterapia, radioterapia, leczenie kortykosteroidami, przyjmowanie inhibitorów angiogenezy, palenie tytoniu;
- choroby zębów w wywiadzie, nieprawidłowa higiena jamy ustnej, choroby przyzębia, inwazyjne zabiegi stomatologiczne i źle dopasowane protezy zębowe.

Wykonanie badania stomatologicznego uwzględniającego zasady prawidłowej profilaktyki stomatologicznej należy rozważyć przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami u pacjentek ze złym stanem uzębienia.

Jeśli to możliwe, w trakcie leczenia należy unikać u tych pacjentek inwazyjnego leczenia stomatologicznego. U pacjentek, u których stwierdzono martwicę kości szczęki w trakcie leczenia bisfosfonianami, chirurgiczne zabiegi stomatologiczne mogą zaostrzyć przebieg choroby. Brak dostępnych badań, które wskazywałyby, czy przerwanie leczenia bisfosfonianami w razie konieczności wykonania zabiegu stomatologicznego zmniejsza ryzyko martwicy kości szczęki. Lekarz powinien ustalić indywidualny plan leczenia każdej pacjentki w oparciu o ocenę stosunku potencjalnych korzyści do ryzyka terapii.

Podczas leczenia bisfosfonianami należy zachęcać wszystkie pacjentki do utrzymywania właściwej higieny jamy ustnej, zgłaszania się na rutynowe przeglądy do dentysty i zgłaszania wszelkich objawów dotyczących jamy ustnej, takich jak ruszający się ząb, ból lub obrzęk.

Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

Podczas stosowania bisfosfonianów notowano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego, głównie związaną z długotrwałym leczeniem. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie steroidów i chemioterapii i (lub) czynniki ryzyka miejscowe, takie jak zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentek przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy związane z uchem (takie jak ból lub wydzielina) albo przewlekłe zakażenia ucha.

Bóle mięśniowo-szkieletowe

U pacjentów przyjmujących bisfosfoniany zgłaszano bóle kości, stawów i (lub) mięśni. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu objawy te rzadko były ciężkie i (lub) powodujące niesprawność pacjenta (patrz punkt 4.8). Czas do wystąpienia objawów może wahać się od jednego dnia do kilku miesięcy od rozpoczęcia leczenia. U większości pacjentów objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia. U niektórych pacjentów miał miejsce nawrót objawów po ponownym podaniu tego samego produktu leczniczego lub zastosowaniu innego bisfosfonianu.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej podczas leczenia bisfosfonianami, głównie u pacjentów długotrwanie leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej, od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Złamania takie występują 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 pacjentów leczonych bisfosfonianami, 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.

Pacjentkom należy zalecić, aby zgłaszały pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdą pacjentkę zgłaszającą się z takimi objawami należy zbadać pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Alendronic acid + Colecalciferol Sandoz u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek, z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 35 ml/min. (patrz punkt 4.2).

Metabolizm kości i składników mineralnych

Należy brać pod uwagę inne przyczyny osteoporozy niż niedobór estrogenów i wiek.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Alendronic acid + Colecalciferol Sandoz należy wyrównać hipokalcemię (patrz punkt 4.3), a także skutecznie leczyć inne zaburzenia gospodarki mineralnej (takie jak niedobór witaminy D oraz niedoczynność przytarczyc). Witamina D zawarta w produkcie leczniczym Alendronic acid + Colecalciferol Sandoz nie wystarczy do uzupełnienia niedoborów witaminy D. U pacjentek z niedoborem witaminy D otrzymujących produkt leczniczy Alendronic acid + Colecalciferol Sandoz należy kontrolować stężenie wapnia i objawy hipokalcemii.

Ze względu na korzystne działanie alendronianu zwiększające mineralizację kości, może nastąpić zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy, zwłaszcza u pacjentek przyjmujących glikokortykosteroidy, u których wchłanianie wapnia może być zmniejszone. Zmiany te są zwykle niewielkie i bezobjawowe. Istnieją jednak doniesienia o rzadkich przypadkach objawowej

hipokalcemii, które sporadycznie były ciężkie i często dotyczyły pacjentów z grupy ryzyka (np. z niedoczynnością przytarczyc, niedoborem witaminy D i złym wchłanianiem wapnia), patrz punkt 4.8.

Cholekalcyferol

Witamina D₃ podawana pacjentom z chorobą wiążącą się z niewyrównanym nadmiernym wytwarzaniem kalcytriolu (taką jak białaczka, chłoniak, sarkoidoza) może nasilać hiperkalcemię i (lub) hiperkalciurię. U tych pacjentów należy kontrolować stężenie wapnia w moczu i w surowicy. Wchłanianie witaminy D może być niewystarczające u pacjentów z zaburzeniami wchłaniania.

Produkt leczniczy zawiera sacharozę i sól.

Pacjentki z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinny przyjmować produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Alendronian

Jednocześnie przyjmowany pokarm i napoje (w tym woda mineralna), preparaty wapnia, leki zobojętniające sok żołądkowy oraz niektóre inne produkty lecznicze stosowane doustnie mogą wpływać na wchłanianie alendronianu. Dlatego po przyjęciu alendronianu pacjentki powinny odczekać co najmniej 30 minut przed zażyciem jakiegokolwiek innego leku doustnego (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i alendronianu, ze względu na działanie NLPZ na przewód pokarmowy.

Cholekalcyferol

Olestra, oleje mineralne, orlistat i preparaty wiążące kwasy żółciowe (np. kolestyramina, kolestypol) mogą zaburzać wchłanianie witaminy D. Leki przeciwdrgawkowe, cymetydyna i tiazydowe leki moczopędne mogą nasilać rozkład witaminy D. Dodatkowe uzupełnianie witaminy D należy rozważyć indywidualnie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Alendronic acid + Colecalciferol Sandoz jest przeznaczony do stosowania jedynie u kobiet po menopauzie i z tego względu nie należy go stosować w okresie ciąży i karmienia piersią.

Ciąża

Nie ma danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania alendronianu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Alendronian podawany ciężarnym samicom szczura powodował zaburzenia przebiegu porodu związane z hipokalcemią (patrz punkt 5.3). Badania na zwierzętach wykazały, że duże dawki witaminy D powodują hiperkalcemię i mają toksyczny wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Alendronic acid + Colecalciferol Sandoz nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy alendronian i (lub) jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i niemowląt. Alendronianu nie należy stosować podczas karmienia piersią. Cholekalcyferol i niektóre jego czynne metabolity przenikają do mleka kobiet karmiących piersią.

Płodność

Bisfosfoniany wbudowywane są do macierzy kostnej, z której stopniowo uwalniają się przez lata. Ilość bisfosfonianów wbudowanych w tkankę kostną osoby dorosłej, a zatem ilość, jaka może zostać uwolniona z powrotem do krwi, ściśle wiąże się z dawką i czasem stosowania bisfosfonianu (patrz punkt 5.2). Nie ma danych dotyczących zagrożenia dla płodu ludzkiego. Istnieje jednak teoretyczne ryzyko szkodliwego działania na płód, zwłaszcza na jego układ kostny, jeśli kobieta zajdzie w ciążę po zakończeniu cyklu leczenia bisfosfonianem. Nie badano wpływu na ryzyko takich czynników, jak czas od odstawienia bisfosfonianów do zapłodnienia, zastosowanie konkretnego bisfosfonianu czy droga podania (dożylna lub doustna).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Alendronic acid + Colecalciferol Sandoz może mieć umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn u pacjentów, u których występowały pewne działania niepożądane (na przykład niewyraźne widzenie, zawroty głowy oraz silne bóle kości, mięśni lub stawów), patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego i są to m.in. ból brzucha, niestrawność, owrzodzenie błony śluzowej przełyku, zaburzenia połykania, rozdęcie brzucha i cofanie się kwaśnej treści żołądkowej do przełyku (>1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas badań klinicznych i (lub) w okresie po wprowadzeniu alendronianu do obrotu zgłaszano niżej wymienione działania niepożądane.

Żadnych dodatkowych działań nie stwierdzono w odniesieniu do połączenia alendronianu z cholekalcyferolem.

Częstości określono następująco: 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 ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
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 chorobami sprzyjającymi jej wystąpieniu [§]
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Często</i>	ból głowy, zawroty głowy [†]
	<i>Niezbyt często</i>	zaburzenia smaku [†]
Zaburzenia oka	<i>Niezbyt często</i>	zapalenie oka (zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki lub zapalenie nadtwardówki)
Zaburzenia ucha i błędnika	<i>Często</i>	zawroty głowy pochodzenia obwodowego [†]
	<i>Bardzo rzadko</i>	martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane grupy bisfosfonianów)
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Często</i>	ból brzucha, niestrawność, zaparcie, biegunka, wzdęcia, owrzodzenie przełyku*, zaburzenia połykania*, rozdęcie brzucha, cofanie się kwaśnej treści żołądkowej do przełyku
	<i>Niezbyt często</i>	nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie błony śluzowej przełyku*, nadżerki błony śluzowej przełyku*, smoliste stolce [†]
	<i>Rzadko</i>	zwężenie przełyku*, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła*, perforacje, wrzody i

		krwawienie 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 fotowrażliwością, 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 silne ^{†§}
	<i>Często</i>	obrzęk stawów [†]
	<i>Rzadko</i>	martwica kości szczęki ^{†§} ; nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane grupy bisfosfonianów)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Często</i>	astenia [†] , obrzęki obwodowe [†]
	<i>Niezbyt często</i>	przemijające objawy podobne do reakcji ostrej fazy (bóle mięśni, złe samopoczucie i rzadko gorączka), zwykle na początku leczenia [†]
<p>[§]Patrz punkt 4.4 [†]Częstość w badaniach klinicznych była podobna w grupie otrzymującej lek i w grupie placebo. *Patrz punkty 4.2 i 4.4 [‡]To działanie niepożądane stwierdzono po wprowadzeniu alendronianu do obrotu. Częstość "rzadko" ustalono na podstawie odpowiednich badań klinicznych.</p>		

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Alendronian

Objawy

Po przedawkowaniu w wyniku przyjęcia doustnego może wystąpić hipokalcemia, hipofosfatemia i działania niepożądane dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego, takie jak zaburzenia żołądkowe, zgaga, zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie błony śluzowej lub owrzodzenie żołądka.

Postępowanie

Brak dostępnych szczegółowych danych dotyczących leczenia przedawkowania alendronianu. W celu związania alendronianu w przewodzie pokarmowym należy podać mleko lub leki zobojętniające. Ze względu na ryzyko podrażnienia błony śluzowej przełyku nie należy wywoływać wymiotów, a pacjent powinien pozostawać w pozycji pionowej.

Cholekalcyferol

Nie udokumentowano toksyczności witaminy D stosowanej przez długi czas u zdrowych osób dorosłych w dawce mniejszej niż 10 000 IU na dobę. W badaniu klinicznym podawanie zdrowym dorosłym osobom witaminy D₃ w dawce dobowej 4000 IU przez okres do 5 miesięcy nie wiązało się ze zwiększonym wydalaniem wapnia w moczu i hiperkalcemią.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach układu kostnego, połączenia bisfosfonianów, kod ATC: M05BB03

Produkt leczniczy Alendronic acid + Colecalciferol Sandoz to tabletki złożone zawierające dwie substancje czynne: sodu alendronian trójwodny i cholekalcyferol (witaminę D₃).

Mechanizm działania

Alendronian

Sodu alendronian jest bisfosfonianem, który hamuje osteoklastyczną resorpcję kości bez bezpośredniego wpływu na proces tworzenia kości. Badania niekliniczne wykazały, że alendronian wiąże się preferencyjnie w miejscach aktywnej resorpcji tkanki kostnej. Hamuje aktywność osteoklastów, ale nie wpływa na ich wytwarzanie i wiązanie. Jakość kości wytworzonej w trakcie leczenia alendronianem jest prawidłowa.

Cholekalcyferol (witamina D₃)

Witamina D₃ wytwarzana jest w skórze w wyniku przemiany 7-dehydrocholesterolu pod wpływem działania światła ultrafioletowego. Przy braku dostatecznej ekspozycji na światło słoneczne, witamina D₃ stanowi niezbędny składnik diety. Witamina D₃ jest przekształcana w wątrobie do 25-hydroksycholekalcyferolu (25-(OH)D₃) i tam magazynowana. Zachodzący w nerkach proces przekształcenia w czynny biologicznie hormon 1,25-dihydroksycholekalcyferol (kalcytrol) podlega ścisłej regulacji. Głównym działaniem 1,25-dihydroksycholekalcyferolu jest zwiększenie wchłaniania wapnia i fosforanów w jelicie oraz regulacja stężenia wapnia w surowicy, wydalania nerkowego wapnia i fosforanów oraz wbudowywania wapnia w tkankę kostną i uwalniania wapnia z kości.

Witamina D₃ jest konieczna do prawidłowego budowania kości. Niedobór witaminy D występuje w przypadku niedostatecznej ekspozycji na światło słoneczne i niedostatecznej podaży w diecie. Niedobory te związane są z ujemnym bilansem wapnia, utratą masy kostnej i zwiększonym ryzykiem złamań kości. W poważnych przypadkach niedobór witaminy D powoduje wtórną nadczynność przytarczyc, hipofosfatemię, osłabienie mięśni proksymalnych i osteomalację, zwiększające ryzyko upadków i złamań u osób z osteoporozą. Uzupełnianie witaminy D zmniejsza takie ryzyko i jego skutki.

Osteoporozę definiuje się jako wskaźnik gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*, BMD) kręgosłupa lub szyjki kości udowej mniejszy o 2,5 odchylenia standardowego od średniej dla zdrowej populacji ludzi młodych, lub jako przebyte wcześniej złamanie po niewielkim urazie, niezależnie od wartości wskaźnika gęstości mineralnej kości.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania z zastosowaniem alendronianu z witaminą D₃

Wpływ mniejszej dawki kwasu alendronowego z witaminą D₃ (alendronian 70 mg + witamina D₃ 2800 IU) na stężenie witaminy D wykazano w trwającym 15 tygodni międzynarodowym badaniu z udziałem 682 kobiet po menopauzie z osteoporozą (początkowe stężenie (25-(OH)D₃) w surowicy: średnie 56 nmol/l [22,3 ng/ml]; zakres, 22,5-225 nmol/l [9-90 ng/ml]). Pacjentki otrzymywały raz na tydzień mniejszą dawkę alendronianu z witaminą D₃ (70 mg + 2800 IU) (n=350) lub sam alendronian (70 mg) (n=332). Niedozwolone było dodatkowe przyjmowanie witaminy D. Po 15 tygodniach leczenia średnie stężenie (25-(OH)D₃) w surowicy było znacznie większe (26%) w grupie otrzymującej alendronian 70 mg z witaminą D₃ 2800 IU (56 nmol/l [23 ng/ml]) niż w grupie otrzymującej tylko alendronian (46 nmol/l [18,2 ng/ml]). W tygodniu 15. odsetek pacjentek z suboptymalnym stężeniem (*insufficiency*) witaminy D (stężenie (25-(OH)D₃) w surowicy <37,5 nmol/l [<15 ng/ml]) otrzymujących alendronian 70 mg z witaminą D₃ 2800 IU był znacząco zmniejszony o 62,5% w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi tylko alendronian (odpowiednio 12% wobec 32%). Odsetek pacjentek z niedoborem (*deficiency*) witaminy D (stężenie (25-(OH)D₃)

w surowicy <22,5 nmol/l [<9 ng/ml]) otrzymujących alendronian 70 mg z witaminą D₃ 2800 IU był znacząco zmniejszony o 92% w porównaniu z grupą otrzymującą tylko alendronian (odpowiednio 1% wobec 13%). W 15. tygodniu tego badania średnie stężenie (25-(OH)D₃) u pacjentek z wyjściowym suboptymalnym stężeniem lub niedoborem witaminy D (od 22,5 do 37,5 nmol/l [9 do <15 ng/ml]) zwiększyło się u pacjentek przyjmujących alendronian 70 mg z witaminą D₃ 2800 IU (n=75) z 30 nmol/l (12,1 ng/ml) do 40 nmol/l (15,9 ng/ml), a zmniejszyło się od 30 nmol/l (12,0 ng/ml) na początku badania do 26 nmol/l (10,4 ng/ml) w 15. tygodniu w grupie pacjentek przyjmujących tylko alendronian (n=70). Nie stwierdzono różnicy między obiema grupami w odniesieniu do średniego stężenia wapnia i fosforanów w surowicy oraz stężenia wapnia w 24-godzinnej zbiórce moczu.

Działanie mniejszej dawki kwasu alendronowego z witaminą D₃ (alendronian 70 mg + witamina D₃ 2800 IU) z dodatkową witaminą D₃ w dawce 2800 IU do uzyskania łącznie 5600 IU (ilość witaminy D₃ w większej dawce) podawanej raz w tygodniu wykazano w trwającym 24 tygodnie rozszerzonym badaniu z udziałem 619 pacjentek po menopauzie z osteoporozą. Pacjentkom z jednej grupy raz w tygodniu podawano 70 mg kwasu alendronowego + 2800 IU witaminy D₃ (n=299), a pacjentkom drugiej grupy 70 mg kwasu alendronowego + 2800 IU witaminy D₃ plus dodatkowo 2800 IU witaminy D₃ (n=309). Dozwolone było przyjmowanie dodatkowo preparatów witaminy D. Po 24 tygodniach leczenia średnie stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu (25-(OH)D₃) było znacząco większe u pacjentek otrzymujących 5600 IU witaminy D₃ (69 nmol/l [27,6 ng/ml]) niż w grupie otrzymującej 2800 IU witaminy D₃ (64 nmol/l [25,5 ng/ml]). Odsetek pacjentek z suboptymalnym stężeniem (*insufficiency*) witaminy D w ciągu 24-tygodniowej fazy rozszerzenia badania wyniósł 5,4% w grupie otrzymującej 2800 IU i 3,2% w grupie otrzymującej 5600 IU. Niedobór (*deficiency*) witaminy D stwierdzono u 0,3% w grupie otrzymującej 2800 IU i 0% w grupie otrzymującej 5600 IU. Nie stwierdzono różnicy między obiema grupami w odniesieniu do średniego stężenia wapnia i fosforanów w surowicy oraz stężenia wapnia w 24-godzinnej zbiórce moczu.

Alendronian - badania

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 wykazana 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 ≥ 1 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 złamań szyjki kości udowej (1,1% w porównaniu z 2,2%; zmniejszenie o 51%).

- FIT 2: czteroletnie badanie z udziałem 4432 pacjentek z małą masą kostną, ale bez przebytych złamań w chwili rozpoczęcia badania. W tym badaniu analiza podgrup kobiet z osteoporozą (37% całkowitej populacji, która spełniała podane wyżej warunki definicji osteoporozy) wykazała znaczącą różnicę dotyczącą częstości złamań okolicy stawu biodrowego (1% w grupie leczonej alendronianem w porównaniu z 2,2% w grupie placebo; zmniejszenie o 56%) i częstości wystąpienia ≥ 1 złamania trzonów kręgowych (2,9% w porównaniu z 5,8%; zmniejszenie o 50%).

Wyniki badań laboratoryjnych

W trakcie badań klinicznych bezobjawowe, lekkie i przemijające zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy obserwowano odpowiednio u około 18% i 10% u pacjentek przyjmujących alendronian w dawce 10 mg na dobę i u około 12% i 3% pacjentek przyjmujących placebo. Jednak częstość przypadków zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy do $< 8,0$ mg/dl (2,0 mmol/l) i fosforanów do $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) była podobna w obu grupach.

Dzieci i młodzież

Działanie alendronianu sodu badano u niewielkiej liczby pacjentów w wieku poniżej 18 lat z wrodzoną łamliwością kości. Uzyskane wyniki są niewystarczające, aby uzasadnić stosowanie alendronianu sodu u dzieci i młodzieży z wrodzoną łamliwością kości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Alendronian

Wełnianie

W porównaniu z referencyjną dawką dożylną, średnia biodostępność alendronianu po podaniu doustnym u kobiet wynosiła 0,64% dla dawek od 5 mg do 70 mg podawanych na czczo po nocnej przerwie i na dwie godziny przed standardowym śniadaniem. Biodostępność zmniejszała się do szacowanej wartości 0,46% i 0,39%, gdy alendronian podawano na godzinę lub pół godziny przed standardowym śniadaniem. W badaniach dotyczących osteoporozy alendronian wykazywał skuteczność po podaniu co najmniej 30 minut przed pierwszym posiłkiem lub napojem w danym dniu.

Biodostępność alendronianu stanowiącego składnik złożonego produktu leczniczego Alendronic acid + Colecalciferol Sandoz (70 mg/5600 IU) odpowiada biodostępności alendronianu w tabletkach 70 mg.

Biodostępność była znikoma, gdy alendronian był podawany podczas, lub do dwóch godzin po standardowym śniadaniu. Podanie alendronianu z kawą lub sokiem pomarańczowym zmniejszało biodostępność o około 60%.

U zdrowych osób prednizolon podawany doustnie (20 mg trzy razy na dobę przez pięć dni) nie zmieniał w znaczący klinicznie sposób biodostępności alendronianu podanego doustnie (średnie zwiększenie w przedziale od 20% do 44%).

Dystrybucja

Badania na szczurach wykazują, że alendronian podany dożylnie w dawce 1 mg/kg mc. początkowo ulega dystrybucji do tkanek miękkich, potem jednak szybko redystrybuowany zostaje do kośćca lub zostaje wydalony w moczu. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi u ludzi, z wyłączeniem tkanki kostnej, co najmniej 28 litrów. Stężenia alendronianu w osoczu po doustnym podaniu dawek leczniczych są zbyt małe, aby można je było oznaczyć metodami analitycznymi (< 5 ng/ml).

Wiązanie z białkami w osoczu ludzkim wynosi około 78%.

Metabolizm

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

Wydalanie

Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki alendronianu znakowanego izotopem ^{14}C , około 50% znakowanego związku wydalone zostało w moczu w ciągu 72 godzin, a w kale nie stwierdzano radioaktywności lub była ona mała. Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki 10 mg klirens nerkowy alendronianu wynosił 71 ml/min, a klirens ogólnoustrojowy nie przekraczał 200 ml/min. Stężenie w osoczu zmniejszało się o ponad 95% w ciągu 6 godzin po podaniu dożylnym. Szacuje się, że końcowy okres półtrwania u ludzi przekracza dziesięć lat, co odzwierciedla uwalnianie alendronianu z kośćca. Alendronian nie jest wydalany z udziałem kwaśnych lub zasadowych układów przenoszących w nerce szczura i dlatego uważa się, że nie powinien on zaburzać zależnego od tych układów wydalanania innych produktów leczniczych u ludzi.

Cholekalcyferol

Wchłanianie

U zdrowych kobiet i mężczyzn średnia wartość $\text{AUC}_{0-80\text{ h}}$ witaminy D_3 (nieskorygowana wobec stężenia endogennej witaminy D_3) po podaniu produktu leczniczego Alendronic acid + Colecalciferol Sandoz (70 mg/5600 IU) na czczo po nocnej przerwie i na dwie godziny przed posiłkiem, wyniosła 490,2 ng·h/ml. Średnie maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) witaminy D_3 miało wartość 12,2 ng/ml, a mediana czasu do uzyskania maksymalnego stężenia w surowicy (T_{max}) 10,6 godziny. Biodostępność 5600 IU witaminy D_3 zawartej w produkcie leczniczym Alendronic acid + Colecalciferol Sandoz i biodostępność 5600 IU witaminy D_3 podawanej osobno jest zbliżona.

Dystrybucja

Wchłonięta witamina D_3 dostaje się do krwi, jako składnik chylomikronów. Witamina D_3 ulega szybkiej dystrybucji głównie do wątroby, gdzie metabolizowana jest do 25-hydroksycholekalcyferolu, głównej postaci magazynowanej. Mniejsze ilości rozmieszczane są do tkanki tłuszczowej i mięśni, gdzie są przechowywane jako witamina D_3 uwalniana później do krążenia. We krwi witamina D_3 związana jest z białkiem wiążącym witaminę D.

Metabolizm

Witamina D_3 jest szybko metabolizowana w wątrobie w procesie hydroksylacji do 25-hydroksycholekalcyferolu, a następnie w nerkach do 1,25-dihydroksycholekalcyferolu, który jest postacią biologicznie czynną. Dalsza hydroksylacja występuje przed wydalaniem. Niewielki procent witaminy D_3 ulega glukuronidacji przed wydalaniem.

Eliminacja

Po podaniu zdrowym ochotnikom radioaktywnej witaminy D_3 średnia aktywność promieniotwórcza w moczu po 48 godzinach wynosiła 2,4%, a średnia aktywność promieniotwórcza w kale po 4 dniach wynosiła 4,9%. W obu przypadkach aktywność promieniotwórcza dotyczyła niemal wyłącznie metabolitów. Średni okres półtrwania witaminy D_3 w surowicy po doustnym podaniu kwasu alendronowego i witaminy D_3 (70 mg/2800 IU) wynosi w przybliżeniu 24 godziny.

Zaburzenia czynności nerek

Badania niekliniczne wykazują, że alendronian, który nie odkłada się w tkance kostnej, jest szybko wydalany w moczu. U zwierząt nie stwierdzono wysycenia wychwytu przez tkankę kostną po długotrwałym stosowaniu kumulacyjnych dawek dożylnych do 35 mg/kg mc. Pomimo braku dostępnych danych klinicznych można przypuszczać, że podobnie jak u zwierząt, wydalenie alendronianu przez nerki może być zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek można oczekiwać nieco większej kumulacji alendronianu w tkance kostnej (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań nieklinicznych połączenia alendronianu z cholekalcyferolem.

Alendronian

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania u samic szczura wykazały, że stosowanie alendronianu w okresie ciąży powoduje zaburzenia przebiegu porodu związane z hipokalcemią. Badania z zastosowaniem dużych dawek u szczurów wykazały zwiększoną częstość nieprawidłowego wytwarzania tkanki kostnej u płodu. Znaczenie tej obserwacji u ludzi nie jest znane.

Cholekalcyferol

W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję cholekalcyferolu w dawkach znacznie przewyższających dawki lecznicze stosowane u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (PH 112)
Krospowidon typ A
Magnezu stearynian

Składniki koncentratu cholekalcyferolu:

Triglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha
Skrobia kukurydziana modyfikowana
Sacharoza
all-*rac*- α -Tokoferol
Sodu askorbinian
Krzemionka koloidalna bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki pakowane są w blistry z folii Aluminium/Aluminium, w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowań: 2, 4, 6 lub 12 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23605

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6.12.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.09.2019