

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alendran 70, 70 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 70 mg kwasu alendronowego (co odpowiada 76,188 mg sodu alendronianu bezwodnego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe do prawie białych okrągłe tabletki z literą „A” na jednej stronie i cyfrą „4” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Alendran 70 jest stosowany w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie. Zmniejsza on ryzyko złamań kręgow i szyjki kości udowej.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletki 70 mg raz w tygodniu.

Należy poinstruować pacjentki, aby w razie pominięcia dawki, przyjęły jedną tabletkę następnego dnia rano, jak tylko sobie o tym przypomną. Nie powinny stosować dwóch tabletek tego samego dnia, ale powrócić do przyjmowania jednej tabletki w tygodniu, tego dnia, który został pierwotnie wybrany.

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami osteoporozy. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdego pacjenta indywidualnie, w oparciu o korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego Alendran 70, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

Pacjenci w podeszłym wieku

Badania kliniczne nie wykazały zależnych od wieku różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania kwasu alendronowego. Dlatego też u pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Zaburzenie czynności nerek

U osób z klirens kreatyniny większym niż 35 ml/min nie jest wymagane dostosowanie dawki. Z powodu braku doświadczenia, kwas alendronowy nie jest wskazany u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 35 ml/min.

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo Alendranu 70 u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostało ustalone. Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dostępne dane dotyczące populacji pediatrycznej są opisane w punkcie 5.1.

Sposób podawania

Podanie doustne.

W celu osiągnięcia prawidłowego wchłaniania kwasu alendronowego:

Alendran 70 należy przyjmować co najmniej 30 minut przed pierwszym posiłkiem, napojem lub innymi produktami leczniczymi w ciągu dnia, popijając tylko wodą. Inne napoje (w tym woda mineralna), pokarmy i niektóre produkty lecznicze mogą zmniejszać wchłanianie kwasu alendronowego (patrz punkt 4.5.).

W celu ułatwienia przedostania się do żołądka i tym samym zmniejszenia ryzyka wystąpienia potencjalnego podrażnienia przełyku/działań niepożądanych (patrz punkt 4.4.):

- Alendran 70 należy połykać rano, bezpośrednio po wstaniu z łóżka i popijać pełną szklanką wody (nie mniej niż 200 ml).
- Należy połykać tabletki Alendran 70 tylko w całości. Nie należy rozgniatać, żuć tabletki ani dopuścić do jej rozpuszczenia w ustach ze względu na możliwość wystąpienia owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej lub gardła
- Nie należy się kłaść przez przynajmniej 30 minut po zastosowaniu Alendranu 70 oraz dopiero po przyjęciu pierwszego posiłku w ciągu dnia.
- Nie należy stosować Alendranu 70 przed snem ani przed porannym wstaniem z łóżka.

Pacjenci powinni dodatkowo przyjmować suplementy zawierające wapń i witaminę D, jeżeli ich podaż w diecie jest niewystarczająca (patrz punkt 4.4).

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania kwasu alendronowego w dawce 70 mg w leczeniu osteoporozy związanej ze stosowaniem glikokortykoidów.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję aktywną lub którykolwiek składnik produktu leczniczego, patrz punkt 6.1.
- Nieprawidłowości przełyku i inne czynniki powodujące opóźnienie w jego opróżnianiu, takie jak: zwężenie lub utrzymujący się skurcz zwieracza przełyku.
- Niemożność utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej przez przynajmniej 30 minut.
- Hipokalcemia.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego

Kwas alendronowy może powodować miejscowe podrażnienia błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego. Ponieważ istnieje możliwość zaostrzenia się wcześniej występujących chorób, należy zachować ostrożność stosując kwas alendronowy u pacjentów z czynnymi zaburzeniami żołądka i jelit, takimi jak trudności w połykaniu (dysfagia), choroby przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie błony śluzowej dwunastnicy, owrzodzenie przewodu pokarmowego, lub z niedawno występującymi w wywiadzie (w ciągu ostatniego roku) ciężkimi zaburzeniami żołądka i jelit, takimi jak choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub czynne krwawienie z przewodu pokarmowego, zabieg chirurgiczny górnego odcinka przewodu pokarmowego inna niż pyloroplastyka (patrz punkt 4.3). U pacjentów ze stwierdzonym przełykiem Barretta, lekarz powinien rozważyć korzyści i potencjalne ryzyko wynikające ze stosowania kwasu alendronowego na podstawie indywidualnej oceny.

U pacjentów otrzymujących kwas alendronowy obserwowano działania niepożądane dotyczące przełyku (czasem ciężkie i wymagające hospitalizacji) takie jak: zapalenie, owrzodzenie lub nadżerki przełyku, w rzadkich przypadkach z następującym zwężeniem przełyku. Dlatego też lekarze powinni zwracać uwagę na występowanie jakichkolwiek objawów sugerujących wystąpienie działań niepożądanych w przełyku. Pacjentów należy poinformować, że przy wystąpieniu objawów podrażnienia przełyku takich jak utrudnione połykanie, ból podczas przełykania lub ból zamostkowy, pojawienie się zgagi lub nasilenie już istniejącej, należy zaprzestać stosowania kwasu alendronowego i zgłosić się do lekarza (patrz punkt 4.8).

Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dotyczących przełyku wydaje się być większe u pacjentów, którzy stosują kwas alendronowy nieprawidłowo i (lub) u tych, którzy kontynuują stosowanie kwasu alendronowego po pojawieniu się objawów wskazujących na podrażnienie przełyku. Niezmiernie ważne jest, aby pacjent dokładnie zapoznał się ze wskazówkami dotyczącymi dawkowania oraz je zrozumiał (patrz punkt 4.2). Pacjentów należy poinformować, że niestosowanie tych zaleceń może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony przełyku.

Podczas gdy nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka w trakcie przeprowadzania badań klinicznych, notowano (po wprowadzeniu produktu do obrotu) rzadkie wystąpienie choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, niektóre ciężkie i z powikłaniami (patrz punkt 4.8).

Martwica kości szczęki lub żuchwy

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

Oceniając ryzyko martwicy kości szczęki lub żuchwy należy uwzględnić następujące czynniki ryzyka:

- siła działania bisfosfonianów (najwyższa dla kwasu zoledronowego), droga podania (patrz powyżej) i dawka skumulowania
- rak, chemioterapia, radioterapia, kortykosteroidy, inhibitory angiogenezy, palenie tytoniu
- choroby zębów w wywiadzie, nieprawidłowa higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, inwazyjne zabiegi stomatologiczne oraz słabo dopasowane protezy dentystyczne.

Przed rozpoczęciem leczenia doustnymi bisfosfonianami u pacjentów ze słabym stanem higieny jamy ustnej należy rozważyć kontrolę stomatologiczną i właściwą profilaktykę chorób jamy ustnej.

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

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

W trakcie leczenia bisfosfonianami wszystkich pacjentów należy zachęcać do utrzymywania odpowiedniej higieny jamy ustnej, poddawania się regularnym kontrolom stomatologicznym oraz do informowania o wszelkich objawach występujących w obrębie jamy ustnej, takich jak rozchwianie zębów, ból lub obrzęki.

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 pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy związane z uchem, takie jak ból lub wydzielina z ucha, lub przewlekłe zakażenia ucha.

Bóle mięśniowo-szkieletowe

U pacjentów przyjmujących bisfosfoniany obserwowano ból kości, stawów i (lub) mięśni. Po wprowadzeniu produktu do obrotu objawy te w rzadkich przypadkach były ciężkie i (lub) obezwładniające (patrz punkt 4.8). Czas do wystąpienia objawów wynosił od jednego dnia do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia. U większości pacjentów objawy ustąpiły po odstawieniu leczenia. U części tych pacjentów objawy powróciły przy ponownym narażeniu na ten sam lek lub inny bisfosfonian.

Atypowe złamania kości udowej

W trakcie leczenia bisfosfonianami obserwowano przypadki atypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej, głównie u pacjentów otrzymujących długotrwałe leczenie w kierunku 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, ale niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie, przy czym 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 atypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Podczas leczenia bisfosfonianami pacjentom należy zalecić, aby zgłaszali wszystkie przypadki wystąpienia bólu w obrębie biodra, uda lub pachwiny i wszystkich pacjentów, u których takie objawy wystąpią, należy zbadać w kierunku wystąpienia niecałkowitego złamania kości udowej.

Niewydolność nerek

Nie zaleca się stosowania kwasu alendronowego u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi poniżej 35 ml/min (patrz punkt 4.2).

Metabolizm kości i składników mineralnych

Należy wziąć pod uwagę inne przyczyny wystąpienia osteoporozy niż niedobór estrogenu i proces starzenia.

Przed rozpoczęciem leczenia kwasem alendronowym należy wyrównać hipokalcemię (patrz punkt 4.3). Inne schorzenia mające wpływ na przemianę mineralną kości (w tym niedobór witaminy D i niedoczynność przytarczyc) również należy skutecznie leczyć przed rozpoczęciem podawania tego produktu leczniczego. U pacjentów, u których występują te schorzenia, w trakcie leczenia kwasem alendronowym należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy i pacjentów należy obserwować po kątem wystąpienia objawów hipokalcemii.

Z uwagi na korzystny wpływ kwasu alendronowego na zwiększenie gęstości mineralnej kości, u pacjentów przyjmujących glikokortykoidy, u których wchłanianie wapnia może być zmniejszone, może wystąpić zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanu w surowicy krwi. Objawy te zazwyczaj mają łagodne nasilenie i występują bezobjawowo. Istnieją jednak rzadkie przypadki występowania objawowej hipokalcemii, które sporadycznie miały ciężkie nasilenie i często występowały u pacjentów ze schorzeniami predysponującymi do ich wystąpienia (np. niedoczynność przytarczyc, niedobór witaminy D i zaburzone wchłanianie wapnia).

Zapewnienie odpowiedniej podaży wapnia i witaminy D jest szczególnie ważne u pacjentów otrzymujących glikokortykoidy.

Alendran 70 zawiera sól.

Produkt leczniczy zawiera 25,2 mg sodu na tabletkę, co odpowiada 1,26% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podczas jednoczesnego stosowania, istnieje prawdopodobieństwo, że pokarm i napoje (w tym woda mineralna), suplementy wapnia, leki zobojętniające soki żołądkowe i niektóre doustne produkty lecznicze będą zmniejszać wchłanianie kwasu alendronowego. Dlatego też pacjenci powinni odczekać przynajmniej 30 minut po zastosowaniu kwasu alendronowego zanim zastosują jakikolwiek inny doustny produkt leczniczy (patrz punkt 4.2. oraz 5.2.).

Nie przewiduje się żadnych innych interakcji o znaczeniu klinicznym z produktami leczniczymi. Pewna liczba pacjentów otrzymywała estrogeny w badaniach klinicznych (dopochwowo, przezskórnie albo doustnie) podczas przyjmowania kwasu alendronowego. Nie stwierdzono działań niepożądanych związanych z jednoczesnym stosowaniem obu produktów leczniczych.

Ponieważ stosowanie leków z grupy NLPZ wiąże się z podrażnieniem błony śluzowej przewodu pokarmowego, należy zachować ostrożność w trakcie jednoczesnego stosowania alendronianu.

Pomimo, że szczegółowe badania interakcji nie zostały przeprowadzone, w badaniach klinicznych kwas alendronowy stosowany razem z wieloma produktami leczniczymi powszechnie przepisywanymi, bez dowodów niekorzystnych interakcji klinicznych.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania alendronianu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Podawanie alendronianu ciężarnym szczurom było przyczyną utrudnienia porodu związanego z hipokalcemią (patrz punkt 5.3).

Kwasu alendronowego nie należy stosować w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas alendronowy lub jego metabolity przenikają do mleka kobiet karmiących piersią. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/dzieci. Alendranu 70 nie należy stosować u 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 krwioobiegu, ściśle wiąże się z wielkością dawki oraz czasem stosowania leku (patrz punkt 5.2). Nie ma jest danych dotyczących zagrożenia dla płodu ludzkiego. Teoretycznie istnieje jednak ryzyko uszkodzenia płodu, zwłaszcza układu kostnego, jeśli kobieta zajdzie w ciążę po zakończeniu kuracji bisfosfonianami. Nie badano wpływu takich zmiennych, jak czas od odstawienia bisfosfonianów do zapłodnienia, zastosowanie konkretnych bisfosfonianów czy droga podania (dożylnie lub doustnie) na ryzyko dla płodu.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kwas alendronowy nie ma lub ma pomijalny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Niektóre działania niepożądane (np. niewyraźne widzenie,

zawroty głowy, silny ból mięśni, kości lub stawów [patrz punkt 4.8]) mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

W dwóch trzyletnich badaniach o prawie identycznym schemacie, przeprowadzonych u kobiet po menopauzie (kwas alendronowy 10 mg: n=196, placebo: n=397), ogólne profile bezpieczeństwa kwasu alendronowego w dawce 10 mg/dobę i placebo były zbliżone.

Działania niepożądane obserwowane przez badaczy, określone jako możliwe, prawdopodobne lub jednoznacznie związane z lekiem zostały przedstawione poniżej, jeżeli występowały z częstością $\geq 71\%$ w każdej grupie leczonych pacjentek w badaniu rocznym, lub z częstością $\geq 71\%$ u pacjentek leczonych kwasem alendronowym w dawce 10 mg/dobę i z częstością większą niż u pacjentek otrzymujących placebo w badaniach trzyletnich:

	Badanie roczne		Badania trzyletnie	
	kwas alendronowy 70 mg raz na tydzień (n = 519)	kwas alendronowy 10 mg/dobę (n = 370)	kwas alendronowy 10 mg/dobę (n = 196)	placebo (n = 397)
	%	%	%	%
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>				
ból brzucha	3,7	3,0	6,6	4,8
niestrawność	2,7	2,2	3,6	3,5
zarzucanie treści żołądkowej do przełyku	1,9	2,4	2,0	4,3
nudności	1,9	2,4	3,6	4,0
wzdęcia	1,0	1,4	1,0	0,8
zaparcia	0,8	1,6	3,1	1,8
biegunka	0,6	0,5	3,1	1,8
trudności w połykaniu	0,4	0,5	1,0	0,0
oddawanie gazów	0,4	1,6	2,6	0,5
zapalenie błony śluzowej żołądka	0,2	1,1	0,5	1,3
owrzodzenie żołądka	0,0	1,1	0,0	0,0
owrzodzenie przełyku	0,0	0,0	1,5	0,0

<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>				
ból mięśniowo-kostny (kości, mięśnie 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

Tabelaryczne zestawienie ryzyka działań niepożądanych

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

Z częstością występowania zdefiniowaną jako: 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 ($< 1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka i obrzęk naczyniowy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko	objawowa hipokalcemia, często występująca z czynnikami predysponującymi [§]
Zaburzenia układu nerwowego	Często	ból głowy, zawroty głowy ⁺
	Niezbyt często	zaburzenie smaku ⁺
Zaburzenia oka	Niezbyt często	zapalenie oka (zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki lub zapalenie nadtwardówki)
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	zawroty głowy ⁺
	Bardzo rzadko	martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów)
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	ból brzucha, niestrawność, zaparcie, biegunka, oddawanie gazów, owrzodzenie przełyku*, trudności w połykaniu*, wzdęcia, zarzucanie treści pokarmowej do przełyku
	Niezbyt często	nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie przełyku*, nadżerki przełyku*, smoliste stolce ⁺
	Rzadko	zwężenie przełyku*, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła*,

		perforacja, choroba wrzodowa i krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego (ang. <i>PUBs: perforation, ulcers, bleeding</i>) [§]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	łysienie ⁺ , świąd ⁺
	Niezbyt często	wysypka, rumień
	Rzadko	wysypka z reakcją nadwrażliwości 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) czasem o dużym nasileniu ⁺ [§]
	Często	obrzęki stawów ⁺
	Rzadko	martwica kości szczęki ^{‡§} , atypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (reakcje niepożądane charakterystyczne dla bisfosfonianów)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	osłabienie ⁺ , obrzęk obwodowy ⁺
	Rzadko	przemijające objawy, takie jak w reakcji ostrej fazy (bóle mięśni, złe samopoczucie i rzadko gorączka), zazwyczaj występujące po rozpoczęciu leczenia.

[§] Patrz punkt 4.4

⁺ W badaniach klinicznych częstość zbliżona w grupie stosującej lek i placebo

^{*} Patrz punkty 4.2 i 4.4

[‡] To działanie niepożądane opisywano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstość oszacowana na podstawie badań klinicznych.

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

Objawy

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

Postępowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Bisfosfoniany stosowane w leczeniu chorób kości.

Kod ATC: M05B A04

Mechanizm działania

Substancja czynna Alendranu 70 - kwas alendronowy jest bisfosfonianem, który hamuje osteoklastyczną resorpcję kości bez bezpośredniego wpływu na proces tworzenia kości. Badania niekliniczne wykazały, że kwas alendronowy wiąże się preferencyjnie w miejscach aktywnej resorpcji. Hamuje aktywność osteoklastów, ale nie wpływa na wytwarzanie lub wiązanie osteoklastów. Kość wytworzona w trakcie leczenia kwasem alendronowym jest prawidłowej jakości.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie kobiet z osteoporozą będących po menopauzie

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

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

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

We wstępnych badaniach dotyczących skuteczności średnie zwiększenie gęstości mineralnej kości (BMD) po zastosowaniu kwasu alendronowego w dawce 10 mg/dobę 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 istotnie się zwiększyła. Spośród pacjentek

leczonych kwasem alendronowym odsetek kobiet, u których wystąpiło jedno złamanie lub więcej złamań trzonów kręgów zmniejszył się o 48% (3,2% w grupie leczonej kwasem alendronowym i 6,2% w grupie placebo). W dwóch badaniach stanowiących kontynuację tych badań wskaźnik BMD dla kręgosłupa i krętarza ulegał dalszemu zwiększeniu, a wartość BMD dla szyjki kości udowej i całego kośćca była utrzymana.

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

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

Wyniki badań laboratoryjnych

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

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono badania z zastosowaniem alendronianu sodu u niewielkiej liczby pacjentów w wieku poniżej 18 lat z wrodzoną łamliwością kości. Wyniki nie są wystarczające, aby uzasadnić stosowanie alendronianu sodu u pacjentów pediatrycznych z wrodzoną łamliwością kości.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

W porównaniu do referencyjnej dawki dożylniej, średnia dostępność biologiczna kwasu alendronowego u kobiet po podaniu doustnym wynosiła 0,64% w zakresie dawek od 5 do 70 mg, podawanych po całonocnej przerwie w posiłkach i na dwie godziny przed standardowym śniadaniem. Dostępność biologiczna uległa zmniejszeniu w podobnym stopniu o 0,46% i 0,39%, gdy kwas alendronowy był podawany na godzinę lub pół godziny przed standardowym śniadaniem. W badaniach dotyczących osteoporozy kwas alendronowy był skuteczny, jeśli podawano go przynajmniej 30 minut przed pierwszym posiłkiem lub napojem przyjmowanym w ciągu dnia.

Dostępność biologiczna była bliska zeru, gdy kwas alendronowy był podawany ze standardowym śniadaniem, lub do dwóch godzin po standardowym śniadaniu. Jednoczesne podawanie kwasu alendronowego z kawą lub sokiem pomarańczowym zmniejszało dostępność biologiczną o około 60%.

U zdrowych ochotników prednizon w postaci doustnej (20 mg trzy razy na dobę przez pięć dni) nie spowodował znaczącej klinicznie zmiany w dostępności biologicznej kwasu alendronowego (średnie zwiększenie wynoszące od 20% do 44%).

Dystrybucja

Badania na szczurach wykazały, że kwas alendronowy po podaniu dożylnym w dawce 1 mg/kg mc. początkowo przenika do tkanek miękkich, a następnie ulega ponownej szybkiej dystrybucji do kości lub jest wydalany w moczu. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym, z wyłączeniem kości, wynosi u ludzi co najmniej 28 litrów. Stężenia leku w osoczu po doustnym podaniu dawek terapeutycznych są zbyt małe, by można je było wykazać (<5 ng/ml). Wiązanie z białkami osocza u ludzi wynosi około 78%.

Biotransformacja

Brak danych dotyczących metabolizmu kwasu alendronowego u zwierząt lub u ludzi.

Wydalanie

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

Zaburzenia czynności nerek

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

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)
Kroscarmeloza sodowa typu A
Magnezu stearynian
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna

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

Tabletki w blistrach PA/Al/PVC/Al.

Blistry w tekturowym pudełku zawierającym 2, 4, 8, 12, 24 lub 40 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Kubickiego 11
02-954 Warszawa
Polska
Tel: (22) 642 07 75

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14091

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 18.09.2007
Data przedłużenia pozwolenia 19.11.2012

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

16.01.2020