

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO
OSTOLEK, 70 mg, tabletki powlekane

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ostolek, 70 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 70 mg kwasu alendronowego (*Acidum alendronicum*) w postaci trójwodorowego alendronianu sodu 91,35 mg.

Produkt leczniczy Ostolek zawiera 60 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Tabletki powlekane są podługne, koloru błękitnego, bez plam i uszkodzeń.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie. Alendronian zmniejsza ryzyko złamań kręgow i szyjki kości udowej.

Osteoporoza u mężczyzn z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia złamań. Wykazano zmniejszenie liczby przypadków złamań kręgow, nie wykazano zmniejszenia przypadków złamań innych niż złamanie kręgow.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Osteoporoza kobiet po menopauzie

Zalecana dawka to jedna tabletka 70 mg raz na tydzień.

Osteoporoza u mężczyzn

Zalecana dawka to jedna tabletka 70 mg raz na tydzień.

Aby uzyskać odpowiednie wchłanianie alendronianu

Produkt leczniczy Ostolek należy przyjmować na pusty żołądek rano, natychmiast po przebudzeniu, popijając jedynie zwykłą wodą, co najmniej 30 minut przed przyjęciem pierwszego posiłku, napoju lub leku. Inne płyny (w tym woda mineralna), jedzenie oraz niektóre leki mogą zmniejszać wchłanianie alendronianu (patrz punkt 4.5).

Instrukcja dotycząca stosowania produktu leczniczego (patrz punkt 4.4)

- Produkt leczniczy Ostolek, tabletki powlekane 70 mg można połykać tylko na początku dnia, popijając całą szklanką wody (nie mniej niż 200 ml).
 - Produkt leczniczy Ostolek, tabletki powlekane 70 mg należy połykać w całości. Tabletek nie wolno żuć, ssać i nie wolno dopuścić do ich rozpuszczenia w jamie ustnej z powodu ryzyka owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej i gardła.
 - Pacjentom nie wolno kłaść się aż do spożycia pierwszego posiłku w ciągu dnia, który należy zjeść nie wcześniej niż 30 minut po przyjęciu leku.
 - Pacjentom nie wolno kłaść się w ciągu 30 minut od przyjęcia produktu leczniczego Ostolek, tabletki powlekane 70 mg.
 - Produktu leczniczego Ostolek, tabletki powlekane 70 mg nie należy przyjmować wieczorem przed położeniem się spać lub rano przed wstaniem z łóżka.
- W przypadku nieodpowiedniej diety pacjenci powinni przyjmować suplementy wapnia i witaminy D (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Dzieci i młodzież

Ostolek, tabletki powlekane 70 mg nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Zaburzenia przełyku oraz inne czynniki, które opóźniają opróżnianie przełyku, takie jak zwężenie lub skurcz dolnej części przełyku.
- Brak możliwości zachowania pozycji pionowej przez co najmniej 30 minut.
- Hipokalcemia.

Patrz także punkt 4.4

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Alendronian może wywoływać miejscowe podrażnienia błony śluzowej górnego odcinka układu pokarmowego. Istnieje ryzyko nasilenia chorób współistniejących, należy więc zachować ostrożność, jeżeli alendronian podawany jest pacjentom: z chorobami górnego odcinka układu pokarmowego, takimi jak trudności z przełykaniem, choroby przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie dwunastnicy lub owrzodzenia przewodu pokarmowego, lub u których niedawno (w ciągu ostatniego roku) występowały poważne choroby układu pokarmowego, takie jak choroba wrzodowa żołądka, aktywne krwawienia z żołądka lub dwunastnicy, lub u pacjentów którzy zostali poddani interwencji chirurgicznym w obrębie górnych odcinków przewodu pokarmowego z wyłączeniem plastyki

odźwiernika (patrz punkt 4.3). U pacjentów ze zdiagnozowanym przełykiem Barretta, zastosowanie kwasu alendronowego powinno zostać poprzedzone medyczną analizą korzyści i ryzyka indywidualnych przypadków.

U pacjentów leczonych alendronianem zanotowano działania niepożądane w obrębie przełyku (w niektórych przypadkach poważne i wymagające hospitalizacji), takie jak zapalenie przełyku, owrzodzenie przełyku lub nadżerka przełyku, w rzadkich przypadkach powodujące zwężenie przełyku. Z tego powodu lekarz powinien zwracać szczególną uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na reakcję przełykową.

Pacjenta należy pouczyć, by przerwał przyjmowanie alendronianu i zgłosił się do lekarza, jeśli zauważy u siebie narastanie objawów podrażnienia przełyku, takich jak trudności w przełykaniu, ból w trakcie przełykania, ból zamostkowy lub wystąpienie bądź nasilenie zgagi.

Przyjmuje się, że ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dotyczących przełyku jest większe w przypadku pacjentów, którzy nie przyjmują alendronianu w sposób prawidłowy i (lub) kontynuują przyjmowanie alendronianu po nasileniu się objawów podrażnienia przełyku. Ważne jest, aby pacjent otrzymał wyczerpujące wskazówki dotyczące przyjmowania leku oraz by je zrozumiał (patrz punkt 4.2). Należy poinformować pacjenta, że ryzyko wystąpienia problemów z przełykiem może wzrosnąć, gdy pacjent nie będzie postępował zgodnie z ww. wskazówkami.

Podczas przeprowadzonych badań klinicznych nie stwierdzono podwyższonego ryzyka, jednak po wprowadzeniu alendronianu do obrotu pojawiły się raporty dotyczące rzadkich przypadków wystąpienia owrzodzenia żołądka i (lub) dwunastnicy, niektórych ciężkich i z powikłaniami. Nie można więc wykluczyć związku przyczynowego ze stosowaniem leku (patrz punkt 4.8).

Nie zaleca się stosowania alendronianu u pacjentów z niewydolnością nerek, jeśli GFR jest mniejszy niż 35 ml/min (patrz punkt 4.2).

Należy rozważyć stosowanie alendronianu w przypadkach innych niż osteoporoza wywołana niedoborem estrogenu, starzenie się oraz stosowanie glikokortykosteroidów.

Przed rozpoczęciem terapii z użyciem alendronianu należy skorygować hipokalcemię (patrz punkt 4.3). Innego typu zaburzenia w metabolizmie minerałów (takie jak niedobór witaminy D i niedoczynność przytarczyc) należy całkowicie wyleczyć przed rozpoczęciem leczenia alendronianem. U takich pacjentów podczas leczenia alendronianem należy monitorować stężenie wapnia w surowicy oraz objawy hipokalcemii.

Ze względu na pozytywny wpływ alendronianu na zwiększenie mineralizacji kości, może wystąpić zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy. Są one nieznaczne i bezobjawowe. Niemniej jednak, w rzadkich przypadkach, zgłaszano objawy hipokalcemii, która niekiedy była poważna i często występowała u predysponowanych pacjentów (np. mających niedoczynność przytarczyc, niedobory witaminy D oraz w przypadkach złego przyswajania wapnia).

Z tego też względu niezwykle ważne jest, aby pacjenci przyjmujący glikokortykosteroidy mieli zapewnione przyjmowanie wapnia i witaminy D w odpowiednich dawkach.

W czasie leczenia tym lekiem osteoporozy u kobiet po menopauzie zaleca się wykonywanie pomiarów gęstości kości co 1-2 lata w celu oceny skuteczności leczenia (klinicyści zalecają mierzenie gęstości mineralnej kości biodrowej, udowej, kręgosłupa; wartości pomiaru gęstości kości powinny zwiększać się w trakcie leczenia) oraz oznaczanie stężenia wapnia w surowicy krwi co 6-12 miesięcy (wartość ta powinna zwiększać się w trakcie leczenia).

Martwicę kości szczęki zasadniczo wiążącą się z ekstrakcją zębów i (lub) miejscowym stanem zapalnym (w tym z zapaleniem szpiku), obserwowano u pacjentów poddawanych leczeniu przeciwnowotworowemu przede wszystkim dożylnie podawanymi bisfosfonianami. Wielu z nich poddawanych było także chemoterapii oraz przyjmowało kortykosteroidy. Martwicę kości szczęki odnotowano także u pacjentów z osteoporozą, których leczono bisfosfonianami podawanymi doustnie.

U pacjentów zagrożonych czynnikami ryzyka (np. rak, chemoterapia, radioterapia, kortykosteroidy, niski poziom higieny jamy ustnej), przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami, należy przeprowadzić badanie stomatologiczne połączone z leczeniem zachowawczym.

Podczas terapii w miarę możliwości nie należy poddawać tych pacjentów stomatologicznemu leczeniu inwazyjnemu. Stomatologiczne interwencje chirurgiczne mogą spowodować pogorszenie stanu u pacjentów, u których martwica kości szczęki pogłębia się podczas leczenia bisfosfonianami. U pacjentów, którzy wymagają leczenia dentystycznego nie ma danych, które potwierdzałyby, że przerwanie leczenia bisfosfonianami zmniejsza ryzyko martwicy kości szczęki. Plan postępowania dotyczący każdego pacjenta, oparty na indywidualnej ocenie korzyści i ryzyka, powinna określać ocena kliniczna lekarza prowadzącego.

U pacjentów leczonych bisfosfonianami zgłoszono bóle kości, stawów i (lub) mięśni. Z doświadczeń po wprowadzeniu alendronianu do obrotu wynika, że objawy te rzadko były widoczne i (lub) rzadko powodowały niezdolność ruchu (patrz punkt 4.8). Czas wystąpienia objawów wahał się od jednego dnia do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Większość pacjentów odnotowywała zmniejszenie objawów po zaprzestaniu leczenia. Część pacjentów miała nawrót objawów w przypadku powrotu do leczenia tym samym produktem leczniczym lub innym bisfosfonianem.

Zgłaszano występowanie złamań z przeciążenia (znanych także jako złamania z niewydolności) bliższej części trzonu kości udowej u pacjentów długotrwale leczonych kwasem alendronowym (w większości przypadków czas do wystąpienia złamania wynosił od 18 miesięcy do 10 lat). Złamania te występowały po niewielkim urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwali ból uda, często związany w diagnostyce obrazowej z cechami złamania przeciążeniowego, na tygodnie do miesięcy przed pełnym złamaniem kości udowej. Złamania często występowały obustronnie; dlatego należy zbadać stan kości przeciwstronnej u leczonych bisfosfonianami pacjentów, którzy doznali złamania trzonu kości udowej. Zgłaszano również przypadki słabego gojenia się tych złamań. Zaleca się odstawienie bisfosfonianów u pacjentów ze złamaniami z przeciążenia do czasu przeprowadzenia oceny stanu pacjenta, w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści z leczenia do ryzyka.

Produkt leczniczy Ostelek, tabletki powlekane 70 mg zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Nie przewiduje się innych interakcji substancji czynnej o znaczeniu klinicznym. Podczas badań klinicznych pewna grupa pacjentów otrzymywała estrogen (dopochwowo, przezskórnie lub doustnie) wraz z alendronianem. Nie można było wskazać działań niepożądanych wynikających z leczenia skojarzonego.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwasu alendronowego i NLPZ (niesteroidowych leków przeciwzapalnych), ze względu na drażniące działanie tych ostatnich na błonę śluzową przewodu pokarmowego.

Nie przeprowadzano szczegółowych badań nad interakcjami, jednakże w czasie badań klinicznych alendronian podawano wraz z pewnymi zwykle przepisywanymi lekami i nie stwierdzono klinicznie niepożądanych interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących przyjmowania alendronianu przez kobiety w ciąży. Doświadczenia na zwierzętach wykazały wpływ dużych dawek na kształtowanie się kości u płodu. Alendronian podawany ciężarnym szczurom powodował trudne porody związane z hipokalcemią (patrz punkt 5.3). W świetle zaleceń, alendronianu nie należy stosować u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy alendronian przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Wobec powyższego alendronianu 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 krwiobiegu, ściśle wiąże się z wielkością dawki oraz czasem stosowania produktu (patrz punkt 5.2). Brak 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

Alendronian nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Niektóre ze zgłaszanych działań niepożądanych stosowania alendronianu, mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Indywidualne reakcje na produkt leczniczy Ostolek mogą być różne (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

W rocznym badaniu przeprowadzonym u kobiet po menopauzie i z osteoporozą, całociowy profil bezpieczeństwa dla alendronianu w postaci tabletek 70 mg do stosowania raz w tygodniu (n = 519) i alendronianu 10 mg do stosowania raz na dobę (n = 370) był zbliżony.

W dwóch niemal identycznych trzyletnich badaniach przeprowadzonych u kobiet po menopauzie (alendronian 10 mg: n = 196; placebo: n = 397) ogólne profile bezpieczeństwa alendronianu 10 mg raz na dobę i placebo były zbliżone.

Niepożądane reakcje, zgłoszone przez przeprowadzających badania jako możliwe, prawdopodobnie lub zdecydowanie związane z substancją czynną, zostały zaprezentowane poniżej, jeśli wystąpiły u $\geq 1\%$

pacjentów w którejkolwiek z grup poddanych terapii w okresie rocznego badania lub u $\geq 1\%$ pacjentów, którzy byli leczeni alendronianem 10 mg raz na dobę i z częstością większą niż pacjenci leczeni placebo w ciągu trzyletniej próby.

	Badanie roczne		Badania trzyletnie	
	Alendronian w dawce 70 mg raz na tydzień (n=519)	Alendronian w dawce 10 mg raz na dobę (n=370)	Alendronian w dawce 10 mg raz na dobę (n=196)	Placebo (n=397)
	%	%	%	%
Zaburzenia żołądka i jelit				
Bóle brzucha	3,7	3,0	6,6	4,8
Niestrawność	2,7	2,2	3,6	3,5
Zarzucanie treści pokarmowej do przełyku	1,9	2,4	2,0	4,3
Nudności	1,9	2,4	3,6	4,0
Wzdęcia	1,0	1,4	1,0	0,8
Zaparcia	0,8	1,6	3,1	1,8
Biegunka	0,6	0,5	3,1	1,8
Utrudnienia 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
Owrzodzenia przełyku	0,0	0,0	1,5	0,0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe				
Bóle mięśniowo-szkieletowe (ból mięśni lub stawów)	2,9	3,2	4,1	2,5
Kurcze mięśni	0,2	1,1	0,0	1,0
Zaburzenia układu nerwowego				
Bóle głowy	0,4	0,3	2,6	1,5

Zgłoszono następujące niepożądane działania tak w trakcie badań klinicznych jak i (lub) po wprowadzeniu alendronianu do obrotu:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$

Rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia układu nerwowego:

Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$): bóle głowy.

Zaburzenia oka:

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki, zapalenie

nadtwardówki.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$): ból brzucha, niestrawność, zaparcie, biegunka, oddawanie gazów, owrzodzenie przełyku*, trudności w połykaniu*, wzdęcia, zarzucanie treści pokarmowej do przełyku.

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie przełyku*, nadżerki przełyku *, smołowate stolce.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): zwężenie przełyku*, owrzodzenie przełyku*, perforacje, wrzody i krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Bardzo rzadko: w pojedynczych przypadkach zgłaszano perforacje przełyku.

*Patrz punkt 4.2 i 4.4

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$): zgłoszono pojedyncze przypadki ciężkich reakcji skórnych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$): bóle mięśniowo-szkieletowe (ból kości, mięśni lub stawów).

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): silne bóle mięśniowo-szkieletowe (ból mięśni i stawów); martwica kości szczęki u pacjentów leczonych bisfosfonianami. Większość raportów dotyczy pacjentów z nowotworami, niemniej jednak zgłoszono także przypadki u pacjentów leczonych na osteoporozę. Martwica kości szczęki zasadniczo wiąże się z ekstrakcją zębów i (lub) miejscowymi stanami zapalnymi (w tym zapalenie szpiku). Zdiagnozowany rak, chemoterapia, radioterapia, podawanie kortykosteroidów oraz nieprawidłowa higiena jamy ustnej uznawane są za czynniki ryzyka (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): wysypka, świąd, rumień.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy. Przemijające ostre objawy zwykle związane z rozpoczęciem leczenia (bóle mięśni, złe samopoczucie i w rzadkich przypadkach gorączka). Wysypka skórna z nadwrażliwością na światło. Objawowa hipokalcemia, wynikająca z predyspozycji (patrz. punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłoszono następujące reakcje (częstość nieznana).

Zaburzenia układu nerwowego:

zawroty głowy, zaburzenia smaku.

Zaburzenia ucha i błędnika:

zawroty głowy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

łysienie.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

astenia, obrzęk obwodowy.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

puchnięcie stawów, złamania z przeciążenia części trzonu bliższej kości udowej (patrz punkt 4.4).

Wyniki laboratoryjne:

W badaniach klinicznych, bezobjawowe, nieznaczne i przemijające obniżenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy zaobserwowano odpowiednio u ok. 18 i 10 % pacjentów przyjmujących alendronian 10 mg/dobę wobec odpowiednio 12 i 3% u tych, którzy przyjmowali placebo. Jednakże, występowanie zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy do $< 2,0$ mmol/l i stężenia fosforanów do $\leq 0,65$ mmol/l było porównywalne w obu grupach.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku doustnego przedawkowania może pojawić się hipokalcemia, hipofosfatemia oraz żołądkowo-jelitowe działania niepożądane, takie jak niestrawność, zgaga, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka lub owrzodzenie. Nie ma szczegółowych informacji dotyczących przedawkowania alendronianu. Aby związać alendronian należy podać mleko lub środek zobojętniający sok żołądkowy. Ze względu na ryzyko podrażnienia przełyku nie należy wywoływać wymiotów, a pacjent powinien pozostawać w pozycji pionowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany.
Kod ATC: M05BA04

Substancją czynną leku Ostolek, tabletki powlekane 70 mg, jest trójwodny alendronian sodu, który jest bisfosfonianem hamującym osteoklastyczną resorpcję tkanki kostnej, bez bezpośredniego działania na tworzenie kości. Badania przedkliniczne wykazały, że alendronian chętniej lokalizuje się w miejscach, w których dochodzi do aktywnej resorpcji. Działanie kościogubne zostaje zahamowane, co jednak nie wpływa na formowanie i wiązanie osteoklastów. Kości uformowane podczas kuracji alendronianem mają prawidłową jakość.

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie

Osteoporoza pojawia się, gdy mineralna gęstość kości (BMD) kręgow lub szyjki kości udowej wykazuje standardowe odchylenie w wys. 2,5 poniżej średniej wartości uznanej za normalną u młodej populacji lub jako przedwczesna podatność na złamania niezależna od mineralnej gęstości kości.

Równoważność terapeutyczną alendronianu w dawce 70 mg do stosowania raz w tygodniu oraz alendronianu w dawce 10 mg do stosowania raz na dobę u kobiet po menopauzie z osteoporozą wykazano w wieloośrodkowym badaniu trwającym jeden rok. Średnie zwiększenie BMD kręgosłupa lędźwiowego w porównaniu z wartościami początkowymi po roku obserwacji wynosiło 5,1% (4,8% - 5,4%; przedział ufności 95%) w grupie przyjmującej alendronian w dawce 70 mg raz w tygodniu oraz 5,4% (5,0% - 5,8%; przedział ufności 95%) w grupie przyjmującej alendronian w dawce 10 mg na dobę. Średnie zwiększenie wartości BMD w szyjce kości udowej wynosiło 2,3% i 2,9% oraz 2,9% i 3,1% w kości udowej, odpowiednio wśród pacjentów przyjmujących dawkę 70 mg raz na tydzień i 10 mg raz na dobę. W obu grupach badanych stwierdzono zwiększenie BMD również w innych strukturach kości w podobnym stopniu.

Wpływ alendronianu na BMD oraz na zapobieganie złamaniom u kobiet w okresie po menopauzie badano w dwóch jednakowych wstępnych analizach skuteczności (n = 994) oraz *Fracture Intervention Trial* (FIT: n = 6459).

We wstępnych badaniach skuteczności wzrost BMD w przypadku podawania alendronianu w dawce 10 mg na dobę w odniesieniu do placebo po trzech latach wynosił 8,8%, 5,9% i 7,8% odpowiednio w kręgach, szyjce kości udowej oraz krętarzu. Łącznie BMD zwiększył się w znaczący sposób. Wśród pacjentów leczonych alendronianem liczba pacjentów, którzy doznali jednego lub więcej złamań kręgow zmniejszyła się o 48 % (alendronian 3,2%, gdy placebo 6,2%). W ciągu dwóch lat, o które przedłużone zostały badania, poziom BMD w kręgosłupie i krętarzu stale wzrastał. Ponadto BMD w szyjce kości udowej i ogólnie w całym organizmie utrzymywał się na tym samym poziomie.

Badania FIT obejmowały dwa badania z grupą kontrolną placebo, w których alendronian podawano codziennie (5 mg na dobę przez dwa lata oraz 10 mg na dobę przez kolejny rok lub dwa lata).

- FIT 1: Badanie trzyletnie na 2027 pacjentach, którzy mieli przynajmniej jedno wyjściowe złamanie kręgu (kompresyjne). W tym badaniu alendronian zmniejszał wystąpienie ≥ 1 nowego złamania kręgu o 47 % (alendronian 7,9% a placebo 15,0%). Ponadto, potwierdzone zostało znaczące statystycznie zmniejszenie podatności na złamania szyjki kości udowej (1,1% wobec 2,2%, zmniejszenie o 51%).
- FIT 2: badanie czteroletnie na 4432 pacjentach, którzy mieli niską masę kości, nie doznali jednak złamania kręgu na początku badania. W tym badaniu, w analizowanej podgrupie kobiet chorych na osteoporozę (37 % całej populacji, zgodnej z definicją osteoporozy podaną powyżej) odnotowano znaczną różnicę w podatności na złamania szyjki kości udowej (alendronian 1,0% wobec placebo 2,2%, zmniejszenie o 56%) i podatności ≥ 1 na złamania kręgu (2,9% wobec 5,8%, zmniejszenie o 50%).

Osteoporoza u mężczyzn z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia złamania

Skuteczność alendronianu 10 mg podawanego raz na dobę mężczyznom (31-87 lat, średni wiek 63 lata, n=241) chorym na osteoporozę, została oceniona w ciągu dwuletnich badań. Po dwuletniej terapii alendronianem 10 mg/dobę, BMD podniosła się o 5,3 % w kręgosłupie, o 2,6 % w szyjce kości udowej, o 3,1 % w krętarzu oraz o 1,6 % w całym szkielecie, w porównaniu z placebo ($p < 0,001$ dla wszystkich punktów pomiaru). Wpływ alendronianu na BMD nie był zależny od wieku, rasy, funkcjonowania gruczołów płciowych, wyjściowe BMD czy podstawowy obrót kostny. Występowanie nowych złamań kręgow zostało ocenione jako zmienna bezpieczeństwa. W analizie retrospektywnej (ocenionej przez radiografię kwantytatywną) udokumentowane zostało jedno nowe złamanie (0,8 %) wśród pacjentów leczonych alendronianem, w porównaniu z 6 nowymi złamaniami (7,1 %) dla placebo ($p = 0,017$). Zmniejszenie wzrostu było mniejsze po leczeniu alendronianem, w odniesieniu do placebo (odpowiednio - 0,6 mm i -2,4 mm, $p = 0,02$). Nie zaobserwowano oddziaływania na złamania inne niż złamania kręgow.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Podawanie alendronianu razem z kawą lub sokiem pomarańczowym zmniejszało dostępność biologiczną o ok. 60 %. U osób zdrowych, prednizolon podawany doustnie (20 mg trzy razy na dobę przez pięć dni) nie dawał znaczących klinicznie zmian w doustnej biologicznej dostępności alendronianu (średni wzrost wahał się od 20 % do 44 %).

Dystrybucja

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

Metabolizm

Nie ma dowodów na to, że alendronian jest metabolizowany przez zwierzęta lub ludzi.

Wydalenie

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

Charakterystyka u pacjentów

Badania niekliniczne wykazują, że substancja czynna, która nie odkłada się w kościach, jest natychmiast wydalana w moczu. Nie znaleziono dowodu na nasycenie wychwytu kości po ciągłym podawaniu skumulowanych dawek dożylnych do 35 mg/kg u zwierząt. Mimo, że nie ma na ten temat informacji klinicznych, zachodzi prawdopodobieństwo, że podobnie jak u zwierząt, wydalenie alendronianu przez nerki będzie mniejsze w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek. Dlatego też można spodziewać się większej kumulacji alendronianu w kościach u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Konwencjonalne badania nad ogólną toksycznością, genotoksycznością, działaniem rakotwórczym nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania na samicach szczurów wykazały, że leczenie alendronianem podczas ciąży wiązało się z trudnościami podczas porodu, które związane były z hipokalcemią. Badania, podczas których podawano szczurom duże dawki wykazały zwiększone skłonności do niecałkowitego formowania kości. Znaczenie u ludzi pozostaje nieznanne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Krospowidon
Sodu wodorowęglan

Otoczka:

Talk

Alkohol poliwinylowy hydrolizowany
Makrogol 3000
Tytanu dwutlenek
Lak indygotyny
Lak żółcieni chinolinowej

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
Nie stosować po upływie terminu ważności.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane pakowane są w blister z folii PVC/PVDC/Al lub Al/Al, lub w pojemnik polietylenowy; blister lub pojemnik umieszcza się w tekturowym pudełku.
Opakowanie jednostkowe zawiera 4 tabletki powlekane.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.
ul. Ostrzykowitzna 14A
05-170 Zakroczym

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10325

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

05.04.2004 r./ 24.06.2008 r.

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