

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lendrate, 70 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 70 mg kwasu alendronowego (jako sodu alendronian trójwodny).
Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Okrągłe, białe, obustronnie wypukłe tabletki, z napisem „70” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy u pacjentek po menopauzie. Kwas alendronowy zmniejsza ryzyko złamań kręgow i szyjki kości udowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka to jedna tabletką 70 mg raz na tydzień.

W celu zapewnienia odpowiedniego wchłaniania alendronianu:

Lek Lendrate należy przyjmować na 30 minut przed pierwszym posiłkiem, napojem lub przyjęciem innego leku, popijając tylko zwykłą wodą. Inne napoje (także woda mineralna), pokarmy i niektóre leki mogą zmniejszać wchłanianie alendronianu (patrz punkt 4.5).

W celu ułatwienia dostania się produktu do żołądka i tym samym zminimalizowania ryzyka podrażnień przełyku lub działań niepożądanych (patrz punkt 4.4):

- Kwas alendronowy należy połykać tylko rano, po wstaniu z łóżka i popijając pełną szklanką przegotowanej wody (nie mniej niż 200 ml lub 7 uncji).
- Pacjentka powinna połykać produkt leczniczy Lendrate tylko w całości. Pacjentka nie powinna kruszyć ani rozgryzać tabletki, ani dopuścić do jej rozpuszczenia w ustach ze względu na ryzyko wystąpienia owrzodzeń błony śluzowej jamy ustnej lub gardła.
- Pacjentka nie powinna po połknięciu tabletki kłaść się, aż do przyjęcia pierwszego posiłku, który należy spożyć nie wcześniej niż 30 minut po połknięciu tabletki.
- Pacjentka nie powinna kłaść się przez co najmniej 30 minut po przyjęciu tabletki.
- Kwasu alendronowego nie należy stosować przed snem ani przed rannym wstaniem z łóżka.

Pacjentka powinna przyjmować dodatkowo preparaty wapnia i witaminy D w przypadku ich niewystarczającej podaży w diecie (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku:

W badaniach klinicznych nie stwierdzono zależnej od wieku różnicy skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania alendronianu. Z tego względu nie jest konieczna zmiana dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Stosowanie w zaburzeniach czynności nerek:

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u chorych ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR) większym niż 35 ml/min. Z powodu braku danych stosowanie alendronianu nie jest zalecane u chorych z niewydolnością nerek i GFR mniejszym niż 35 ml/min.

Stosowanie u dzieci i młodzieży:

Alendronian był badany w małej grupie pacjentów z wrodzoną łamliwością kości poniżej 18 lat. Z uwagi na niewystarczające dane nie należy stosować go u dzieci i młodzieży.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania kwasu alendronowego u pacjentek z osteoporozą spowodowaną podawaniem glikokortykosteroidów.

4.3 Przeciwwskazania

- Nieprawidłowości budowy przełyku oraz inne czynniki powodujące opóźnienie jego opróżniania, np. zwężenie lub achalazja.
- Niemożność utrzymania pozycji pionowej, stojącej lub siedzącej przez co najmniej 30 minut.
- Nadwrażliwość na alendronian lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Hipokalcemia.
- Patrz także punkt 4.4.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Alendronian może powodować miejscowe podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego. Ze względu na możliwość pogorszenia objawów podrażnienia błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego, należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u osób z czynnymi zaburzeniami dotyczącymi górnego odcinka przewodu pokarmowego, takimi jak: trudności w połykaniu, choroby przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka lub dwunastnicy, owrzodzenia lub u osób, u których ostatnio (w ciągu ostatniego roku) wystąpiły ciężkie choroby układu pokarmowego, takie jak choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub czynne krwawienie z przewodu pokarmowego, zabieg chirurgiczny w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego inny niż plastyka odźwiernika (patrz punkt 4.3).

U pacjentek przyjmujących alendronian opisywano objawy niepożądane dotyczące przełyku (czasami ciężkie i wymagające hospitalizacji), takie jak zapalenie, owrzodzenia i nadżerki, a w rzadkich przypadkach zwężenie przełyku. Dlatego też, lekarz powinien starannie obserwować, czy nie występują u pacjentki objawy wskazujące na działanie produktu na przełyk a także poinformować pacjentkę, że w przypadku trudności lub bólu w czasie połykania, bólów zamostkowych lub wystąpienia lub nasilania się zgagi, należy odstawić alendronian i zwrócić się do lekarza.

Ryzyko ciężkich działań niepożądanych dotyczących przełyku wydaje się większe u pacjentów, którzy nie stosują alendronianu zgodnie z zaleceniami i (lub) przyjmują go nadal mimo występowania objawów wskazujących na podrażnienie przełyku. Jest więc bardzo ważne, aby pacjentka otrzymała wszystkie zalecenia dotyczące stosowania produktu i zrozumiała je (patrz punkt 4.2). Należy ją poinformować, że niestosowanie się do zaleceń może zwiększać ryzyko występowania zaburzeń w obrębie przełyku.

Chociaż nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka podczas szeroko prowadzonych badań klinicznych, to po wprowadzeniu produktu do obrotu zebrano nieliczne dane o występowaniu wrzodów żołądka i (lub) dwunastnicy, niektóre z nich miały ciężki przebieg z powikłaniami.

U pacjentek chorych na raka, u których zastosowano schematy leczenia obejmujące głównie dożylnie podawane bisfosfoniany, obserwowano martwicę kości szczęki, zasadniczo związaną z ekstrakcją zęba i (lub) miejscowym zakażeniem (w tym z zapaleniem szpiku). Wiele z tych pacjentek otrzymywało również chemioterapię i kortykosteroidy. Martwicę kości szczęki obserwowano także u pacjentek z osteoporozą, otrzymujących doustne bisfosfoniany.

W przypadku pacjentek z współistniejącymi czynnikami ryzyka (np. rak, chemioterapia, radioterapia, kortykosteroidy, niewystarczająca higiena jamy ustnej i choroby przyzębia lub palenie papierosów) przed leczeniem bisfosfonianami należy rozważyć badanie stomatologiczne z zastosowaniem odpowiedniej stomatologii zapobiegawczej.

W okresie leczenia pacjentki powinny, o ile to możliwe, unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. W przypadku pacjentek, u których w okresie leczenia bisfosfonianami wystąpiła martwica kości szczęki, chirurgiczny zabieg stomatologiczny może zaostrzyć ten stan. Brak danych wykazujących, czy zaprzestanie leczenia bisfosfonianami zmniejsza ryzyko martwicy kości szczęki u pacjentek wymagających zabiegów stomatologicznych. Ocena kliniczna lekarza powinna określić plan postępowania z każdą pacjentką w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

Bóle kości, stawów i (lub) mięśni obserwowano u pacjentek przyjmujących bisfosfoniany. Po wprowadzeniu produktu do obrotu objawy te rzadko były ciężkie i (lub) powodujące niesprawność pacjentki (patrz punkt 4.8). Pierwsze objawy mogą pojawić się w pierwszym dniu leczenia i (lub) po wielu miesiącach od rozpoczęcia leczenia. U większości pacjentek objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia. Nawrót objawów wystąpił po ponownym przyjęciu tego samego produktu lub po zastosowaniu innego bisfosfonianu.

Należy wyjaśnić chorym, że w przypadku pominięcia dawki produktu Lendrate należy przyjąć tabletkę rano następnego dnia po tym, jak przypomną sobie o konieczności przyjęcia produktu. Nie należy przyjmować dwóch tabletek w tym samym dniu, lecz nadal przyjmować tabletkę raz na tydzień w ustalonym wcześniej wybranym dniu.

Nie zaleca się stosowania produktu Lendrate u pacjentek z zaburzeniem czynności nerek, u których GFR wynosi mniej niż 35 ml/min. (patrz punkt 4.2).

Poza niedoborem estrogenów i wiekiem należy rozważyć inne przyczyny osteoporozy.

Przed rozpoczęciem leczenia alendronianem, należy wyrównać hipokalcemię (patrz punkt 4.3). Należy również skutecznie wyleczyć inne zaburzenia gospodarki mineralnej (takie jak niedobór witaminy D oraz niedoczynność przytarczyc), przed rozpoczęciem leczenia lekiem Lendrate.

U tych pacjentek stężenie wapnia i objawy świadczące o hipokalcemii powinny być monitorowane.

W związku z działaniem alendronianu zwiększającym mineralizację kości może wystąpić niewielkie, bezobjawowe zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy, zwłaszcza u pacjentek przyjmujących glikokortykosteroidy, u których może być zmniejszone wchłanianie wapnia. Jest to zwykle zmiana niewielka i bez znaczenia. Istnieją doniesienia, że rzadko mogą wystąpić objawy hipokalcemii, a u pacjentek z grupy ryzyka (np. z niedoczynnością przytarczyc, niedoborem witaminy D, zespołem złego wchłaniania wapnia) mogą być częste i mieć sporadycznie ciężki przebieg. Należy się upewnić, że odpowiednia ilość wapnia i witaminy D jest przyjmowana zwłaszcza przez pacjentki otrzymujące glikokortykosteroidy.

Zgłaszano występowanie złamań z przeciążenia (znanych także jako złamania z niewydolności) trzonu kości udowej u pacjentek długoterminowo leczonych kwasem alendronowym (w większości przypadków czas do wystąpienia zdarzenia wynosił od 18 miesięcy do 10 lat).

Złamania te występowały po niewielkim urazie lub w sytuacji bez urazu, a niektóre pacjentki odczuwały ból uda, któremu często towarzyszyły objawy złamania z przeciążenia w badaniach obrazowych na wiele miesięcy przed ujawnieniem się pełnoobjawowego złamania kości udowej. Złamania często występowały obustronnie; dlatego należy ocenić kość udową drugiej kończyny u leczonych bisfosfonianami pacjentów, którzy doznali złamania trzonu kości udowej. Donoszono również o przypadkach 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 do ryzyka.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjentki z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp), zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pokarm, napoje (w tym woda mineralna), preparaty wapnia, leki zobojętniające i inne leki doustne podawane w tym samym czasie będą wpływały na wchłanianie alendronianu. Z tego powodu po

zażyciu alendronianu pacjentka powinna odczekać co najmniej 30 minut zanim przyjmie inny lek podawany doustnie (patrz punkty 4.2 i punkt 5.2).

Nie są spodziewane inne interakcje między lekami o znaczeniu klinicznym. W badaniach klinicznych, wiele pacjentek otrzymywało jednocześnie z alendronianem estrogen (dopochwowo, przezskórnie lub doustnie). Nie stwierdzono działań niepożądanych, które można przypisać jednoczesnemu stosowaniu obu leków.

Podczas badań klinicznych alendronian był jednocześnie stosowany z wieloma powszechnie przepisywanymi lekami. Nie stwierdzono objawów świadczących o występowaniu interakcji o znaczeniu klinicznym, chociaż nie przeprowadzono w tym kierunku specyficznych badań.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania NLPZ z alendronianem, ponieważ stosowanie leków z grupy NLPZ (niesteroidowych leków przeciwzapalnych) może powodować podrażnienie jelit przewodu pokarmowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie podczas ciąży

Alendronianu nie należy stosować podczas ciąży. Brak wystarczających danych dotyczących stosowania alendronianu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach bezpośrednio nie wskazują na szkodliwe działanie na ciążę, rozwój embrionu/płodu lub rozwój w okresie po urodzeniu. Podawanie alendronianu ciężarnym szczurom było przyczyną utrudnienia porodu związanego z hipokalcemią (patrz punkt 5.3). Uwzględniając wskazanie, alendronianu nie należy stosować podczas ciąży.

Stosowanie podczas karmienia piersią

Nie wiadomo, czy alendronian przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Uwzględniając wskazanie, alendronianu nie należy stosować podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, niektóre działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu produktu leczniczego Lendrate mogą wpływać u niektórych pacjentów na zdolność od prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Indywidualna reakcja na produkt leczniczy Lendrate może być różna (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

W badaniach trwających rok u kobiet po menopauzie z osteoporozą, profil bezpieczeństwa alendronianu podawanego w dawce 70 mg (n=519) był podobny do profilu bezpieczeństwa alendronianu podawanego w dawce 10 mg na dobę (n=370).

W dwóch badaniach trwających trzy lata, praktycznie w takim samym schemacie, u kobiet w okresie postmenopauzalnym (otrzymujących kwas alendronowy w dawce 10 mg, n=196 lub placebo, n=397), profil bezpieczeństwa kwasu alendronowego podawanego w dawce 10 mg na dobę był podobny do placebo.

Działania niepożądane zgłaszane przez badaczy jako możliwe, prawdopodobnie lub z pewnością związane z podawaniem produktu zamieszczono w tabeli poniżej, jeśli występowały z częstością $\geq 1\%$, u pacjentek otrzymujących produkt w badaniu trwającym rok, lub z częstością $\geq 1\%$ u pacjentek w grupie otrzymującej 10 mg na dobę kwasu alendronowego lub z większą częstością w porównaniu do grupy placebo, w badaniu które trwało 3 lata.

	Badanie trwające 1 rok		Badanie trwające 3 lata	
	Kwas alendronowy tabletki 70 mg (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>				
Bóle brzucha	3,7	3,0	6,6	4,8
Niestrawność	2,7	2,2	3,6	3,5
Zarzucanie kwaśnej treści żołądkowej do przełyku	1,9	2,4	2,0	4,3
Nudności	1,9	2,4	3,6	4,0
Wzdęcia brzucha	1,0	1,4	1,0	0,8
Zaparcia	0,8	1,6	3,1	1,8
Biegunki	0,6	0,5	3,1	1,8
Dysfagia	0,4	0,5	1,0	0,0
Wzdęcie z oddawaniem 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>				
Bóle mięśniowo-szkieletowe (kości, mięśni lub stawów)	2,9	3,2	4,1	2,5
Kurcze mięśni	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>				
Bóle głowy	0,4	0,3	2,6	1,5

Podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do sprzedaży zgłoszono również następujące działania niepożądane:

Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, włączając pokrzywkę i obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: objawowa hipokalcemia, często związania z predyspozycjami (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: bóle głowy.

Zaburzenia oka:

Rzadko: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki, zapalenie blaszki nadtwardówkowej.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: bóle brzucha, niestrawność, zaparcie, biegunka, wzdęcia, owrzodzenie przełyku*, dysfagia*, wzdęcia z oddawaniem gazów, zarzucanie kwaśnej treści żołądkowej do przełyku.

Niezbyt często: nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie przełyku*, nadżerki przełyku*, smoliste stolce.

Rzadko: zwężenie przełyku*, owrzodzenie przełyku*, zaburzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego (perforacja, owrzodzenie, krwawienie) (patrz punkt 4.4).

Częstość nieznana (po wprowadzeniu produktu do obrotu): zaburzenie smaku.

*Patrz punkt 4.2 i 4.4.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: wysypka, świąd, rumień, łysienie.

Rzadko: wysypka z nadwrażliwością na światło.

Bardzo rzadko i pojedyncze przypadki: pojedyncze przypadki ciężkich reakcji skórnych, w tym zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczna martwica naskórka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: bóle mięśniowo-szkieletowe (kości, mięśni lub stawów).

Niezbyt często: martwica kości szczęki była obserwowana u pacjentek leczonych bisfosfonianami.

Większość raportów odnosi się do pacjentek chorych na raka, ale takie przypadki obserwowano także u pacjentek leczonych na osteoporozę. Martwica kości szczęki jest na ogół związana z ekstrakcją zębów i (lub) miejscowymi infekcjami (włączając zapalenie kości). Diagnoza raka, chemoterapia, radioterapia, kortykosteroidy, niewłaściwa higiena jamy ustnej i palenie papierosów są również uważane za czynniki ryzyka; silne bóle mięśniowo-szkieletowe (kości, mięśni lub stawów) (patrz punkt 4.4).

Złamania z przeciążenia trzonu kości udowej (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ogólne i w miejscu podania:

Rzadko: przemijające objawy typowe jak dla fazy ostrej odpowiedzi na leczenie (ból mięśni, złe samopoczucie i rzadko, gorączka).

Po wprowadzeniu do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane (częstość nieznana):

Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy.

Zaburzenia ucha i błędnika: zawroty głowy.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: obrzęk stawów.

Zaburzenia ogólne i w miejscu podania: astenia, obrzęk obwodowy.

Wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych zaobserwowano bezobjawowe, przemijające i o niewielkim nasileniu zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy, odpowiednio o około 18% i 10% u pacjentek przyjmujących alendronian w dawce 10 mg/dobę w porównaniu z około 12% i 3% osób przyjmujących placebo. Jednak przypadki zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy do $< 8,0$ mg/ml (2,0 mmol/l) i stężenia fosforanów do $\leq 2,0$ mg/ml (0,65 mmol/l) występowały równie często w obu grupach.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może spowodować hipokalcemię, hipofosfatemię i działania niepożądane dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego, takie jak: niestrawność, zgaga, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka lub owrzodzenia.

Nie ma specyficznych informacji dotyczących leczenia przedawkowania alendronianu. W przypadku przedawkowania produktu Lendrate, w celu związania alendronianu należy podawać mleko lub leki zobojętniające. Ze względu na ryzyko podrażnienia przełyku nie należy wywoływać wymiotów, a pacjent powinien pozostać w pozycji pionowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Bisfosfoniany, leki stosowane w leczeniu chorób kości
kod ATC: M05BA04

Substancją czynną produktu Lendrate jest trójwodny sodu alendronian, bisfosfonian, który hamuje osteoklastyczną resorpcję kości, nie wpływając bezpośrednio na proces ich tworzenia. Badania przedkliniczne wskazują na preferencyjne wiązanie alendronianu w miejscach czynnej resorpcji tkanki kostnej. Aktywność osteoklastów zostaje zahamowana, podczas gdy ich migracja i przyłączanie do kości pozostają bez zmian. W czasie leczenia alendronianem dochodzi do tworzenia prawidłowej tkanki kostnej.

Leczenie osteoporozy w okresie po menopauzie

Osteoporoza jest definiowana jako choroba, w której gęstość mineralna kości (BMD) mierzona w kręgosłupie lub w szyjce kości udowej zmniejsza się o 2,5 odchylenia standardowego (SD) w odniesieniu do wartości średniej przyjętej dla populacji osób młodych lub gdy wystąpiły uprzednio złamania z powodu łamliwości kości, niezależnej od BMD.

Równoważność terapeutyczną alendronianu raz na tydzień 70 mg (n=519) oraz alendronianu w dawce 10 mg raz na dobę (n=370) wykazano w badaniu wielośrodowym trwającym jeden rok u kobiet po menopauzie z osteoporozą. 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 preparat w dawce 70 mg raz w tygodniu oraz 5,4% (5,0% - 5,8%; przedział ufności 95%) w grupie przyjmującej 10 mg na dobę. Średnie zwiększenie wartości BMD w szyjce kości udowej wyniosło 2,3% i 2,9% oraz 2,9% i 3,1% w całej okolicy stawu biodrowego odpowiednio wśród chorych otrzymujących dawkę 70 mg raz na tydzień i 10 mg raz na dobę. W obu grupach badanych stwierdzono podobne zwiększenie BMD również w innych strukturach kości.

Działanie alendronianu na masę kostną i występowanie złamań u kobiet po menopauzie wykazano w dwóch badaniach wstępnych o identycznych protokołach, w których wzięły udział 994 kobiety oraz w badaniu FIT (ang. Fracture Intervention Trial; n=6 459).

W badaniach wstępnych, w których podawano alendronian w dawce 10 mg na dobę lub placebo zwiększenie BMD w stosunku do przyjmowanego placebo wyniosło 8,8%, 5,9% i 7,8% odpowiednio w kręgosłupie, szyjce kości udowej i krętarzu. Całkowita wartość BMD również zwiększyła się statystycznie znacząco. Liczba pacjentek, u których wystąpiło jedno lub więcej złamań kręgow była o 48% mniejsza w grupie pacjentek przyjmujących alendronian niż w grupie pacjentek otrzymujących placebo (3,2% w porównaniu do placebo 6,2%). Podczas 2-letniego przedłużenia tych badań zaobserwowano kontynuację zwiększania BMD w kręgosłupie i krętarzu, podczas gdy BMD całkowita

i w kości szyjki udowej pozostała na tym samym poziomie.

Badanie FIT składało się z 2 badań kontrolowanych placebo z zastosowaniem alendronianu podawanego raz na dobę (5 mg na dobę przez dwa lata i 10 mg na dobę przez rok lub dwa lata):

- FIT 1: badanie trwające trzy lata z udziałem 2 027 pacjentek, które miały przynajmniej jedno złamanie kompresyjne kręgow. W badaniu tym alendronian przyjmowany raz na dobę zmniejszył występowanie jednego lub więcej nowych złamań kręgow o 47% (alendronian 7,9% vs. placebo 15%). Ponadto stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie występowania złamań szyjki kości udowej (1,1% vs. 2,2%; redukcja 51%).

- FIT 2: badanie trwające cztery lata z udziałem 4 432 pacjentek z małą masą kostną, ale bez przebytych złamań kręgow. W badaniu tym analiza wyników w grupie kobiet z osteoporozą (37% kobiet w badanej populacji spełniło kryteria osteoporozy) wykazała statystycznie istotne zmniejszenie występowania złamań w obrębie szyjki kości udowej (alendronian 1% vs. placebo 2,2%; redukcja 56%) oraz zmniejszenie występowania jednego lub więcej nowych złamań kręgow (odpowiednio 2,9% vs. 5,8%; redukcja 50%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

W stosunku do porównawczej dawki dożylniej, średnia dostępność biologiczna alendronianu w dawkach od 5 mg do 70 mg po podaniu doustnym u kobiet po nocnej przerwie w posiłkach, na dwie godziny przed standardowym śniadaniem wynosiła 0,64%. Dostępność biologiczna u mężczyzn po podaniu doustnym (0,6%) była podobna do dostępności biologicznej u kobiet. Dostępność biologiczna ulegała zmniejszeniu do 0,46% i 0,39%, jeśli podawano alendronian na godzinę lub pół godziny przed standardowym śniadaniem. W badaniach dotyczących leczenia osteoporozy alendronian był skuteczny, jeśli podawano go co najmniej 30 minut przed pierwszym posiłkiem lub napojem.

Dostępność biologiczna była bliska zeru, jeśli alendronian podawano jednocześnie ze standardowym śniadaniem lub do dwóch godzin po nim. Podawanie alendronianu jednocześnie z kawą lub sokiem pomarańczowym zmniejszało jego dostępność biologiczną o około 60 %.

U osób zdrowych prednizon (stosowany 20 mg trzy razy na dobę przez 5 dni) nie spowodował klinicznie znaczącej zmiany w dostępności alendronianu po podaniu doustnym (średnie zwiększenie wahało się od 22% do 44%).

Dystrybucja

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

Metabolizm

Brak danych dotyczących metabolizowania alendronianu u zwierząt lub u ludzi.

Eliminacja

Po dożylnym podaniu pojedynczej dawki alendronianu znakowanego izotopem węgla [¹⁴C] w ciągu 72 godzin wydalanę jest w moczu około 50% dawki izotopu, natomiast w kale wykrywana jest mała aktywność promieniotwórcza lub całkowity jej brak. Po podaniu pojedynczej dawki dożylniej 10 mg klirens nerkowy alendronianu wynosił 71 ml/min, a wydalanie ustrojowe jest nie większe niż 200 ml/min. W ciągu 6 godzin po podaniu dożylnym stężenie w osoczu zmniejszyło się o ponad 95%. Okres półtrwania wynosi przypuszczalnie ponad 10 lat, co odzwierciedla uwalnianie alendronianu z kości. Alendronian w badaniach na szczurach nie był wydalany przez układy transportowe kwasów ani zasad w nerkach. Na tej podstawie przypuszcza się, że produkt nie ma wpływu na wydalanie innych leków przez powyższe układy transportowe w organizmie człowieka.

Charakterystyka w różnych grupach pacjentów

Badania przedkliniczne wykazały, że alendronian, który nie jest odkładany w kościach jest szybko wydalany w moczu. W badaniach na zwierzętach, którym długotrwale podawano dożylnie łączną dawkę 35 mg/kg mc. nie stwierdzono nasycenia wychwytu alendronianu przez tkankę kostną. Wprawdzie nie ma odpowiednich danych klinicznych, jednak można przypuszczać, że podobnie jak u zwierząt, usuwanie alendronianu przez nerki może być zmniejszone u chorych z zaburzeniami czynności nerek. Z tego powodu u osób z zaburzeniami czynności nerek można spodziewać się nieco większego nagromadzenia alendronianu 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 i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania na szczurach wykazały, że leczenie alendronianem podczas ciąży było przyczyną utrudnienia porodów, co wiązało się z występowaniem hipokalcemii. Zaobserwowano zwiększoną częstość występowania niepełnego kostnienia u płodów szczurów, którym podawano duże dawki alendronianu. Nie jest znane znaczenie tego zjawiska u ludzi

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Cellactose 80 o składzie: laktoza jednowodna, celuloza, proszek
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Ten produkt leczniczy nie wymaga szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry: PVC/Aluminium w opakowaniach tekturowych zawierających 2, 4 lub 12 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

15596

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

22.05.2009

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