

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rekostin 70 mg
70 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka produktu leczniczego Rekostin 70 mg zawiera 70 mg kwasu alendronowego (*Acidum alendronicum*) w postaci alendronianu sodu trójwodorowego 91,36 mg.

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka
Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie.
Rekostin 70 mg zmniejsza ryzyko złamań kręgow i szyjki kości udowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka to 1 tabletka 70 mg raz na tydzień.

W celu zapewnienia dostatecznego wchłaniania alendronianu:

Rekostin 70 mg należy przyjmować co najmniej 30 minut przed pierwszym posiłkiem, napojem lub produktem leczniczym w danym dniu, popijać wyłącznie czystą, przegotowaną wodą. Pozostałe napoje (włącznie z wodą mineralną), potrawy oraz niektóre leki prawdopodobnie obniżają absorpcję alendronianu (patrz. 4.5).

Instrukcja dotycząca stosowania produktu leczniczego

W celu ułatwienia przedostania się tabletki do żołądka i zmniejszenia tym samym ryzyka wystąpienia miejscowych podrażnień przełyku oraz działań niepożądanych (patrz 4.4) należy postępować w następujący sposób:

- pacjent powinien przyjmować lek rano, bezpośrednio po wstaniu z łóżka i popijać tabletkę pełną szklanką zwykłej, przegotowanej wody (nie mniej niż 200 ml);
- pacjent nie powinien rozgryzać ani rozpuszczać tabletki w jamie ustnej ze względu na ryzyko wystąpienia owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej i gardła;
- po połknięciu tabletki pacjent nie powinien kłaść się aż do przyjęcia pierwszego posiłku, który powinien spożyć nie wcześniej niż 30 minut po połknięciu tabletki;
- pacjent nie powinien kłaść się przez co najmniej 30 minut po zastosowaniu produktu leczniczego Rekostin 70 mg,
- produktu leczniczego Rekostin 70 mg nie należy stosować przed snem ani przed rannym wstaniem z łóżka.

Pacjenci powinni przyjmować dodatkowo preparaty wapnia i witaminy D w przypadku ich niewystarczającej podaży w diecie (patrz 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 niewydolności nerek:

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (ang. GRF - glomerular filtration rate,) większym niż 35 ml/min. Ze względu na brak danych stosowania alendronianu nie jest zalecane u pacjentów z niewydolnością nerek i GRF mniejszym niż 35 ml/min.

Stosowanie u dzieci (poniżej 18 lat):

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania alendronianu u dzieci i z tego względu nie należy go stosować w tej grupie wiekowej.

Nie oceniano alendronianu sodu w postaci tabletek 70 mg w leczeniu osteoporozy wywołanej stosowaniem glikokortykosteroidów.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Alendronian może powodować miejscowe podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego. Dlatego u osób, u których występują trudności w połykaniu, choroby przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka i (lub) dwunastnicy, owrzodzenia lub u osób, u których w ciągu ostatniego roku wystąpiły ciężkie choroby układu pokarmowego, takie jak choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, czynne krwawienie z przewodu pokarmowego, zabiegi chirurgiczne w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego inne niż plastyka odźwiernika (patrz punkt 4.3) należy zachować ostrożność podczas stosowania, ponieważ mogą nasilić się działania niepożądane.

U osób przyjmujących alendronian opisywano objawy niepożądane w obrębie przełyku, takie jak: zapalenia, owrzodzenia i nadżerki, rzadko zwężenie przełyku. Niektóre z działań niepożądanych miały ciężki przebieg i powodowały konieczność hospitalizacji pacjentów. Dlatego też, lekarz powinien starannie obserwować pacjenta za względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych dotyczących przełyku. Należy poinformować chorego, że w przypadku trudności lub bólu podczas połykania, bólów zamostkowych oraz wystąpienia lub nasilenia się zgagi należy zwrócić się do lekarza, który zadecyduje o odstawieniu alendronianu.

Ryzyko ciężkich działań niepożądanych w obrębie przełyku wydaje się zwiększone u pacjentów, którzy nie stosują alendronianu zgodnie z zaleceniami i (lub) mimo występowania objawów wskazujących na podrażnienie przełyku. Pacjent powinien otrzymać wszystkie zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego, tak by je zrozumiał (patrz punkt 4.2). Należy poinformować

pacjenta, że nieprzestrzeganie zaleceń może zwiększać ryzyko występowania zaburzeń w obrębie przełyku. Podczas przeprowadzonych badań klinicznych nie stwierdzono zwiększonego ryzyka występowania choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, jednakże po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano nieliczne przypadki choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, niektóre o ciężkim przebiegu z powikłaniami. Nie można wykluczyć związku przyczynowego ze stosowaniem produktu leczniczego.

Martwicę kości szczęki zwykle związaną z ekstrakcją zęba i (lub) zakażeniem miejscowym (w tym zapaleniem kości i szpiku) odnotowano u pacjentów z rozpoznaniem raka, otrzymujących schemat leczenia złożony głównie z bisfosfonianów podawanych dożylnie. Wielu z tych pacjentów otrzymywało chemioterapię i kortykosteroidy. Martwicę kości szczęki odnotowano również u pacjentów z osteoporozą przyjmujących doustnie bisfosfoniany.

U pacjentów, u których występują jednocześnie czynniki ryzyka (np. rak, chemioterapia, radioterapia, leczenie kortykosteroidami, nieprawidłowa higiena jamy ustnej) przed leczeniem bisfosfonianami należy rozważyć badanie stomatologiczne wraz z odpowiednią profilaktyką stomatologiczną.

Jeśli to możliwe, pacjenci ci podczas leczenia powinni unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. U pacjentów, u których wystąpiła martwica kości szczęki podczas leczenia bisfosfonianami, zabieg stomatologiczny może przyczynić się do pogorszenia się stanu. Brak dostępnych danych wskazujących, że przerwanie stosowania bisfosfonianów zmniejsza ryzyko martwicy kości szczęki, u pacjentów poddawanych zabiegom stomatologicznym. Ocena kliniczna lekarza powinna opierać się na planie leczenia oszacowanego na podstawie stosunku ryzyka do korzyści dla każdego pacjenta.

Obserwowano bóle kości, stawów i (lub) mięśni u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany. Po wprowadzeniu alendronianu do obrotu objawy te rzadko były ciężkie i (lub) powodujące niesprawność pacjenta (patrz punkt 4.8). Pierwsze objawy mogą wystąpić w pierwszym dniu leczenia i (lub) po wielu miesiącach od rozpoczęcia leczenia. U większości pacjentów objawy przemijały po przerwaniu leczenia. Nawrót objawów wystąpił po ponownym przyjęciu tego samego produktu leczniczego lub po zastosowaniu innego bisfosfonianu.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z 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 nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

Należy wyjaśnić pacjentom, że w przypadku pominięcia dawki leku Rekostin 70 mg przyjmowanego raz na tydzień, należy przyjąć tabletkę rano następnego dnia, jak przypomną sobie o konieczności przyjęcia leku. Nie należy przyjmować dwóch tabletek w tym samym dniu, lecz nadal przyjmować jedną tabletkę raz na tydzień w zgodzie z ustalonym wcześniej schematem dawkowania.

Nie zaleca się stosowania alendronianu u pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi mniej niż 35 ml/min (patrz punkt 4.2).

Poza niedoborem estrogenów i wiekiem należy rozważyć także 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). Tych pacjentów oraz pacjentów z zaburzonym stężeniem wapnia z objawami wskazującymi na hipokalcemię należy monitorować podczas stosowania leku Rekostin 70 mg.

W związku z działaniem alendronianu zwiększającym mineralizację kości może wystąpić niewielkie, bezobjawowe zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w osoczu. Wystąpiły przypadki objawowej hipokalcemii, a u pacjentów z grupy ryzyka (np. z niedoczynnością przytarczyc, niedoborem witaminy D i zespołem złego wchłaniania wapnia) mogą one mieć niekiedy ciężki przebieg.

Szczególnie istotne jest zapewnienie odpowiedniego spożycia wapnia i witaminy D u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami.

Produkt leczniczy Rekostin 70 mg zawiera laktozę. Produkt leczniczy 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 lekami i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze zawierające wapń (w tym woda mineralna), zobojętniające oraz inne leki doustne, podawane jednocześnie z alendronianem, mogą zaburzać jego wchłanianie. Z tego względu, po zażyciu alendronianu pacjent powinien dopiero po co najmniej 30 minutach przyjąć inny lek podawany doustnie (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Nie są spodziewane inne reakcje o znaczeniu klinicznym. W badaniach klinicznych wielu pacjentów jednocześnie z alendronianem otrzymywało estrogen (dopochwowo, przezskórnie lub doustnie). Nie stwierdzono działań niepożądanych, które można przypisać jednoczesnemu stosowaniu obu produktów.

Podczas badań klinicznych alendronian podawano pacjentom jednocześnie z innymi często stosowanymi lekami. Nie stwierdzono objawów klinicznych potwierdzających występowanie interakcji, chociaż nie przeprowadzono specyficznych badań.

4.6 Ciąża i laktacja

Stosowanie w okresie ciąży

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania alendronianu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni szkodliwy wpływ leku na przebieg ciąży, rozwój zarodka, płodu lub rozwój pourodzeniowy. Podawanie alendronianu ciężarnym szczurom było przyczyną porodu związanego z hipokalcemią (patrz punkt 5.3). Alendronianu nie należy stosować u kobiet w ciąży.

Stosowanie w okresie laktacji

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie zaobserwowano wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

W badaniu trwającym jeden rok, z udziałem kobiet po menopauzie, z osteoporozą, stwierdzono podobny rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych podczas stosowania alendronianu raz w tygodniu w dawce 70 mg (n=519) oraz podczas stosowania w dawce 10 mg raz na dobę (n=370).

W dwóch badaniach trwających trzy lata, niemal identycznie zaplanowanych, w których uczestniczyły kobiety po menopauzie (alendronian n = 196, placebo = 397, ogólne wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania alendronianu w dawce 10 mg na dobę i placebo były podobne.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane, które w badaniu trwającym jeden rok obserwowano u $\geq 1\%$ pacjentów z obu grup leczonych alendronianem (70 mg raz na tydzień; 10 mg raz na dobę). Ponadto w tabeli przedstawiono działania niepożądane występujące z częstotliwością większą niż w grupie placebo, obserwowane w badaniach trwających trzy lata. Działania te obserwowano u $\geq 1\%$ pacjentów, przyjmujących alendronian w dawce 10 mg na dobę. Wymienione działania niepożądane zostały uznane przez badaczy za przypuszczalnie, prawdopodobnie lub na pewno związane z przyjmowaniem leku.

	badania trwające jeden rok		badania trwające trzy lata	
	Alendronian w dawce 70 mg raz na tydzień (n = 519) %	Alendronian w dawce 10 mg na dobę (n = 370) %	Alendronian w dawce 10 mg na dobę (n = 196) %	placebo (n = 397)
Zaburzenia żołądka i jelit				
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
zaparcie	0,8	1,6	3,1	1,8
biegunka	0,6	0,5	3,1	1,8
dysfagia	0,4	0,5	1,0	0,0
oddawanie gazów	0,4	1,6	2,6	0,5
zapalenie błony śluzowej żołądka	0,2	1,1	0,5	1,3
choroba wrzodowa żołądka	0,0	1,1	0,0	0,0
owrzodzenie przełyku	0,0	0,0	1,5	0,0
Zaburzenia mięśniowo - szkieletowe				
ból mięśniowy – kostny (kości, mięśni lub stawów)	2,9	3,2	4,1	2,5
kurcze mięśni	0,2	1,1	0,0	1,0
Zaburzenia układu nerwowego				
ból głowy	0,4	0,3	2,6	1,5

Podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu alendronianu sodu do leczenia odnotowano następujące działania niepożądane:

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

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Rzadko: objawowa hipokalcemia, często związana z czynnikami predysponującymi (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia oka:

Rzadko: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki, zapalenie nadtwardówki.

Zaburzenia żołądka i jelit:

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

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

Rzadko: zwężenia przełyku*, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej i gardła*, perforacje, choroba wrzodowa i krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

*patrz punkty 4.2 i 4.4

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka, świąd, rumień.

Rzadko: wysypka z nadwrażliwości na światło.

Bardzo rzadko łącznie z pojedynczymi przypadkami: pojedyncze przypadki ciężkich reakcji skórnych, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczno - rozplywna martwica naskórka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Często: ból mięśniowo – kostny (kości, mięśni, stawów).

Rzadko: Odnotowano martwicę kości szczęki u pacjentów leczonych bisfosfonianami. Większość przypadków dotyczyła pacjentów z rozpoznaniem raka, jak również leczonych w związku z osteoporozą. Martwica kości szczęki związana jest głównie z ekstrakcją zęba i (lub) zakażeniem miejscowym (tym zapaleniem kości i szpiku). Zdiagnozowany rak, chemioterapia, radioterapia, kortykosteroidy oraz nieprawidłowa higiena jamy ustnej uważane są również za czynniki ryzyka, ciężkie bóle mięśniowo-szkieletowe (kości, mięśni i stawów).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: przemijające objawy jak w reakcji ostrej fazy (bóle mięśniowe, złe samopoczucie i rzadko gorączka) zazwyczaj związane z początkiem leczenia.

Po wprowadzeniu kwasu alendronowego do obrotu odnotowano następujące działania niepożądane (częstość występowania nie jest znana):

- zawroty głowy
- obrzęk stawów
- zmęczenie
- obrzęk rąk lub nóg

Wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych obserwowano bezobjawowe, przemijające i łagodne zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy odpowiednio o około 18% i 10 % pacjentów przyjmujących alendronian w dawce 10 mg na dobę w porównaniu z około 12% i 3% pacjentów przyjmujących placebo. Nie mniej jednak przypadki zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy do < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) i stężenia fosforanów do ≤ 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) występowały równie często w obu grupach.

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano następujące działania (rzadko): nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane leków należących do klasy bisfosfonianów).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może powodować hipokalcemię, hipofosfatemię, i zaburzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego, takie jak niestrawność, zgaga, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka lub owrzodzenia.

Brak specyficznych danych dotyczących leczenia przedawkowania alendronianu. 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

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach układu kostnego, bisfosfoniany.
Kod ATC: M 05 BA 04

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Rekostin 70 mg jako substancję czynną zawiera trójwodny alendronian sodu – bisfosfonian, który hamuje osteoklastyczną resorpcję kości, nie wpływając bezpośrednio na proces ich tworzenia. Badania przedkliniczne wskazują na preferencyjne wiązanie alendronianu w miejscach aktywnej resorpcji tkanki kostnej. Aktywność osteoklastów zostaje zahamowana, podczas gdy ich migracja i przyłączania do kości pozostają bez zmian.

Leczenie osteoporozy po menopauzie

Osteoporoza jest definiowana jako choroba, w której gęstość mineralna kości (BMD) mierzona w kręgach lub szyjce kości udowej zmniejsza się o 2,5 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 70 mg do stosowania raz w tygodniu (n = 519) oraz alendronianu w dawce 10 mg raz dziennie (n = 370) wykazano w badaniu wielośrodkowym trwającym 1 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 produkt leczniczy 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 BMC w szyjce kości udowej wynosiło 2,3% i 2,9% oraz 2,9% i 3,1% w całym stawie biodrowym odpowiednio wśród pacjentów otrzymujących dawkę 70 mg raz na tydzień i 10 mg raz na dobę. W obu badanych grupach stwierdzono zwiększenie BMD również w innych strukturach kości w podobnym stopniu.

Skuteczność alendronianu w zapobieganiu złamań u kobiet w okresie pomenopauzalnym wykazano w 2 badaniach wstępnych o identycznych protokołach, w których wzięły udział 994 kobiety oraz w badaniu Fracture Intervention Trial (FIT; n = 6459).

W badaniach wstępnych, w których podawano alendronian w dawce 10 mg na dobę lub placebo zwiększanie BMD w stosunku do przyjmowanego placebo wynosiło 8,8%, 5,9% i 7,8% odpowiednio w kręgach, szyjce kości udowej i krętarzu. Całkowita BMD również zwiększyła się statystycznie znacząco. Liczba pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej złamań kręgów była o 48% mniejsza w grupie pacjentów przyjmujących alendronian (3,2%) niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo (6,2%). Podczas 2-letniego przedłużania tych badań zaobserwowano kontynuację zwiększania BMD w kręgach 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 2 lata i 10 mg na dobę przez rok lub 2 lata):

- FIT 1: badanie trwające 3 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 4 lata z udziałem 4 432 pacjentek z małą BMD, ale bez przebytych złamań kręgow. W badaniu tym analiza wyników w grupie kobiet z osteoporozą (37% kobiet w badanej populacji spełniało 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 doustnej, 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 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, w przypadku gdy alendronian podawano jednocześnie ze standardowym śniadaniem lub do dwóch godzin po śniadaniu. Podawanie alendronianu jednocześnie z kawą lub sokiem pomarańczowym zmniejszało dostępność biologiczną mniej więcej o 60%.

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Brak danych dotyczących metabolizmu alendronianu sodu u zwierząt lub u ludzi.

Eliminacja

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki alendronianu znakowanego izotopem węgla ¹⁴C w ciągu 72 godzin wydalone jest w moczu około 50 % dawki izotopu, natomiast w kale stwierdzona jest mała aktywność promieniotwórcza lub całkowity jej brak. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 10 mg klirens nerkowy alendronianu wynosił 71 ml/min, a wydalenie ustrojowe jest większe niż 200 ml/min. W ciągu 6 godzin od podania doustnego 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 leczniczy nie ma wpływu na wydalanie innych leków za pomocą układów transportowych w organizmie człowieka.

Farmakokinetyka produktu leczniczego w różnych grupach chorych

Badania przedkliniczne wykazały, że substancja czynna, która nie została zgromadzona w kościach, jest bardzo szybko usuwana w moczu. W badaniach na zwierzętach, którym długotrwale podawano dożylnie lek do łącznej dawki 35 mg/kg mc. nie stwierdzono nasycenia wychwyty produktu leczniczego przez tkankę kostną. Wprawdzie nie ma odpowiednich klinicznych, jednak można przypuszczać, że podobnie jak u zwierząt, usuwanie alendronianu za pomocą nerek może być zmniejszone u pacjentów 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 przedkliniczne uzyskane w oparciu o standardowe badania farmakologii bezpieczeństwa, toksyczności wielokrotnej dawki, genotoksyczności i potencjalnej rakotwórczości nie wskazują na istnienie zagrożenia dla ludzi. Badania na szczurach wykazały, że leczenie alendronianem podczas ciąży było przyczyną utrudnienia porodów co wiązało się z hipokalcemią. Zaobserwowano zwiększoną częstość występowania niepełnego kostnienia u płodu szczurów, którym podawano duże dawki alendronianu. Nie jest znane znaczenie tego zjawiska u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Cellaktoza 80 (laktoza jednowodna i celuloza, proszek)
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna (Aerosil 200)
Magnezu sterynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko tekturowe zawierające 2, 4 lub 12 tabletek w blistrach z folii PVC/Aluminium.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16005

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

23.09.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

.....