

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AlendroLEK 70, 70 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 70 mg kwasu alendronowego (*Acidum alendronicum*) w postaci sodu alendronianu trójwodnego.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Tabletki barwy białej lub prawie białej, owalne, z wytłoczeniem „AN 70” po jednej stronie i logo Arrow po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie.

Alendronian zmniejsza ryzyko złamań kręgow i szyjki kości udowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do podawania doustnego.

Zalecana dawka to jedna tabletka 70 mg na tydzień.

W celu zapewnienia odpowiedniego wchłaniania alendronianu

Preparat AlendroLEK 70 należy przyjmować na czczo, zaraz po wstaniu z łóżka rano, popijając zwykłą wodą, co najmniej na 30 minut przed pierwszym posiłkiem, napojem lub innymi lekami w danym dniu. Inne napoje (w tym woda mineralna), pokarm i niektóre leki mogą prawdopodobnie zmniejszać wchłanianie alendronianu (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

Aby ułatwić przemieszczanie się preparatu do żołądka i tym samym zmniejszyć ryzyko podrażnienia przełyku i (lub) działań niepożądanych w obrębie przełyku (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania)

- Tabletki AlendroLEK 70 należy połykać wyłącznie rano, zaraz po wstaniu z łóżka, popijając pełną szklanką wody (nie mniej niż 200 ml lub 7 uncji).
- Tabletki AlendroLEK 70 należy połykać w całości. Tabletek nie należy żuć, ssać lub przetrzymywać w jamie ustnej ze względu na ryzyko owrzodzeń błony śluzowej jamy ustnej lub gardła.
- Pacjenci nie powinni kłaść się do czasu przyjęcia pierwszego posiłku, który należy spożyć nie wcześniej niż po 30 minutach po przyjęciu tabletki.
- Pacjenci nie powinni kłaść się przez 30 minut po przyjęciu preparatu AlendroLEK 70.
- Preparatu AlendroLEK 70 nie należy przyjmować wieczorem przed położeniem się spać lub rano przed wstaniem z łóżka.

Pacjenci powinni przyjmować preparaty wapnia i witaminy D, jeśli zawartość tych składników w diecie nie jest odpowiednia (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku:

W badaniach klinicznych nie stwierdzono różnic w profilu skuteczności i bezpieczeństwa alendronianu związanych z wiekiem. W związku z tym nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Zmiana dawkowania nie jest konieczna u pacjentów, u których wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ang. GFR) jest większy niż 35 ml/min. Ze względu na brak odpowiednich badań klinicznych nie zaleca się stosowania alendronianu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u których przesączanie kłębuszkowe jest mniejsze niż 35 ml/min.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Zmiana dawkowania nie jest konieczna.

Stosowanie u dzieci

Alendronianu nie należy stosować u dzieci ze względu na brak badań klinicznych.

Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania preparatu AlendroLEK 70 mg w leczeniu osteoporozy wywołanej przez glikokortykosteroidy.

4.3 Przeciwwskazania

- Choroby przełyku i inne patologie opóźniające opróżnianie przełyku, takie jak zwężenie lub achalazja.
- Niemożność utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej przez co najmniej 30 minut.
- Nadwrażliwość na alendronian, inne bisfosfoniany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Hipokalcemia.

Patrz także punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Alendronian może powodować miejscowe podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego. Z powodu ryzyka zaostrzenia choroby podstawowej należy zachować ostrożność podczas stosowania alendronianu u pacjentów z czynnymi schorzeniami górnego odcinka przewodu pokarmowego, takimi jak trudności w połykaniu, choroby przełyku, zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej żołądka lub dwunastnicy, bądź w przypadku niedawno przebytych (w ciągu ostatniego roku) ciężkich chorób przewodu pokarmowego, takich jak wrzód żołądka, czynne krwawienie z przewodu pokarmowego lub zabieg operacyjny w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego, z wyjątkiem plastyki wpustu żołądka (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania).

U pacjentów leczonych alendronianem opisywano działania niepożądane w obrębie przełyku (w niektórych przypadkach ciężkie i wymagające leczenia szpitalnego), takie jak zapalenie, owrzodzenia lub nadżerki, w rzadkich przypadkach prowadzące do zwężenia przełyku. Lekarz powinien zatem zwracać uwagę na jakiegokolwiek objawy podmiotowe i przedmiotowe możliwych zmian w przełyku. Należy pouczyć pacjenta o konieczności przerywania leczenia alendronianem i skonsultowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów podrażnienia przełyku, takich jak trudności lub ból podczas połykania, ból zamostkowy, pojawienie się lub zaostrzenie zgagi.

Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dotyczących przełyku jest większe u pacjentów, którzy nie stosują alendronianu w sposób prawidłowy i (lub) kontynuują leczenie pomimo wystąpienia objawów podrażnienia przełyku. Jest bardzo ważne, aby pacjent otrzymał wszystkie zalecenia dotyczące stosowania preparatu i zrozumiał je (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania). Pacjentów należy poinformować, że ryzyko wystąpienia zaburzeń przełyku może być większe w przypadku nie przestrzegania podanych wskazówek.

Wprawdzie w obszernych badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększonego ryzyka, ale po wprowadzeniu do sprzedaży alendronianu donoszono o rzadkich przypadkach owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy, niekiedy ciężkich i przebiegających z powikłaniami. Nie można wykluczyć związku przyczynowego tych zdarzeń z zastosowaniem leku (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane).

Pacjentów należy poinformować, że w przypadku pominięcia dawki preparatu AlendroLEK 70, tabletkę należy przyjąć rano następnego dnia. Pacjentom nie wolno przyjmować dwóch tabletek tego samego dnia, lecz powinni powrócić do ustalonego wcześniej sposobu dawkowania w postaci jednej tabletki na tydzień, w wybranym dniu tygodnia.

Alendronian nie jest zalecany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jeżeli wartość GFR jest mniejsza niż 35 ml/min (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

Należy rozważyć inne możliwe przyczyny osteoporozy poza niedoborem estrogenów i procesem starzenia się.

Przed rozpoczęciem leczenia alendronianem trzeba wyrównać hipokalcemię (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania). Również inne zaburzenia gospodarki mineralnej (takie jak niedobór witaminy D i niedoczynność przytarczyc) należy skutecznie leczyć przed rozpoczęciem stosowania alendronianu. U pacjentów z wymienionymi zaburzeniami podczas leczenia alendronianem należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i objawy hipokalcemii.

Dodatni wpływ alendronianu na zwiększenie mineralizacji kości może spowodować zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy. Zmiany te są zwykle niewielkie i bezobjawowe. Jednak w rzadkich przypadkach opisywano objawową hipokalcemię, czasami o ciężkim przebiegu, często u pacjentów z predysponującymi schorzeniami (takimi jak niedoczynność przytarczyc, niedobór witaminy D i zaburzenia wchłaniania wapnia).

Dlatego szczególnie istotne jest zapewnienie odpowiedniej podaży wapnia i witaminy D u pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy.

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

Martwica kości żuchwy występowała również u pacjentów z osteoporozą, którzy otrzymywali bisfosfoniany doustnie.

U pacjentów z towarzyszącymi czynnikami ryzyka (takimi jak rak, chemioterapia, radioterapia, leczenie kortykosteroidami, nieprawidłowa higiena jamy ustnej), przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami należy rozważyć wykonanie badania stomatologicznego, uwzględniającego zasady prawidłowej profilaktyki stomatologicznej.

Jeśli to możliwe, w trakcie leczenia należy unikać u tych pacjentów inwazyjnego leczenia stomatologicznego. U pacjentów, u których stwierdzono martwicę kości żuchwy w trakcie terapii bisfosfonianami, chirurgiczne zabiegi stomatologiczne mogą zaostrzyć przebieg choroby. Brak dostępnych badań, które wskazywałyby, czy przerwanie leczenia bisfosfonianami w razie konieczności wykonania zabiegu stomatologicznego zmniejsza ryzyko martwicy kości żuchwy.

Lekarz prowadzący powinien oprzeć indywidualny plan leczenia każdego pacjenta na ocenie stosunku potencjalnych korzyści do ryzyka terapii.

Preparat AlendroLEK 70 zawiera laktozę. Preparat 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

Jednocześnie podawany pokarm, napoje (w tym woda mineralna), preparaty wapnia, leki zobojętniające sok żołądkowy oraz niektóre inne preparaty stosowane doustnie prawdopodobnie mogą zaburzać wchłanianie alendronianu. Dlatego po przyjęciu alendronianu pacjenci powinni odczekać co najmniej 30 minut przed zastosowaniem jakiegokolwiek innego preparatu doustnego (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

Klinicznie istotne interakcje z innymi lekami są mało prawdopodobne. Pewna liczba pacjentek w badaniach klinicznych otrzymywała jednocześnie z alendronianem preparaty estrogenowe (dopochwowo, przezskórnie lub doustnie). Nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych związanych z takim leczeniem skojarzonym.

Nie przeprowadzono specyficznych badań dotyczących interakcji, ale w badaniach klinicznych alendronian był stosowany jednocześnie z wieloma innymi często przepisywanymi lekami, bez oznak klinicznie niekorzystnych interakcji.

4.6 Ciąża i laktacja

Stosowanie w okresie ciąży

Dane dotyczące stosowania alendronianu u kobiet w ciąży są niewystarczające. Badania na zwierzętach wykazały wpływ dużych dawek preparatu na proces tworzenia kości u płodu. Alendronian podawany ciężarnym samicom szczura powodował zaburzenia przebiegu porodu związane z hipokalcemią (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie). Ze względu na wskazania alendronianu nie należy stosować w okresie ciąży.

Stosowanie w okresie karmienia piersią

Nie wiadomo czy alendronian przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Ze względu na wskazania alendronianu nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

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

Preparat AlendroLEK 70 nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

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

W dwóch trzyletnich badaniach o prawie identycznym schemacie, prowadzonych z udziałem kobiet po menopauzie (alendronian 10 mg: n=196; placebo: n=397), ogólny profil bezpieczeństwa dla alendronianu w dawce 10 mg był zbliżony do placebo.

Działania niepożądane, których związek z zastosowaniem preparatu badacze określali jako możliwy, prawdopodobny lub jednoznaczny, zostały przedstawione poniżej, jeżeli występowały z częstością $\geq 1\%$ w dowolnej grupie terapeutycznej w badaniu rocznym lub u $\geq 1\%$ pacjentek leczonych alendronianem w dawce 10 mg na dobę i z częstością większą niż u pacjentek otrzymujących placebo w badaniach trzyletnich.

	<i>Badanie roczne</i>		<i>Badania trzyletnie</i>	
	<i>Alendronian 70 mg raz w tygodniu (n=519) %</i>	<i>Alendronian 10 mg raz na dobę (n=370) %</i>	<i>Alendronian 10 mg raz na dobę (n = 196) %</i>	<i>Placebo n = (397) %</i>
<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 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
Wrzód żołądka	0,0	1,1	0,0	0,0
Owrzodzenie przełyku	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe</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 neurologiczne</i>				
Bóle głowy	0,4	0,3	2,6	1,5

Następujące działania niepożądane były również opisywane w badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu preparatu na rynek:

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

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$): bóle brzucha, niestrawność, zaparcia, biegunka, oddawanie gazów, owrzodzenie przełyku*, trudności w połykaniu*, wzdęcia, zarzucanie kwaśnej treści do przełyku. Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie błony śluzowej przełyku*, nadżerki błony śluzowej przełyku*, smoliste stolce. Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): zwężenie przełyku*, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej lub gardła*, (owrzodzenie, perforacja, krwawienie z przewodu pokarmowego); nie można wykluczyć związku przyczynowego z zastosowaniem preparatu.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$): pojedyncze przypadki ciężkich reakcji skórnych, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie naskórka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

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

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 objawy podobne do reakcji ostrej fazy (ból mięśni, złe samopoczucie i w rzadkich przypadkach gorączka), zwykle na początku leczenia. Wysypka skórna z nadwrażliwością na światło. Objawowa hipokalcemia, przeważnie związana z chorobami sprzyjającymi jej występowaniu (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

* Patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania i punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania.

Badania diagnostyczne: W badaniach klinicznych obserwowano bezobjawowe, niewielkie i przemijające zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy u około, odpowiednio, 18% i 10% pacjentów przyjmujących alendronian w dobowej dawce 10 mg w porównaniu z 12% i 3% pacjentów otrzymujących placebo. Jednak częstość występowania zmniejszonego stężenia wapnia w surowicy do wartości $< 2,0$ mmol/l i stężenia fosforanów do wartości $\leq 0,65$ mmol/l była porównywalna w obu grupach.

U pacjentów leczonych bisfosfonianami opisywano występowanie martwicy kości żuchwy. Większość doniesień dotyczy pacjentów z rakiem, ale opisywano również przypadki związane z leczeniem osteoporozy. Martwica kości żuchwy wiąże się zasadniczo z ekstrakcją zęba i (lub) miejscowym zakażeniem (w tym z zapaleniem szpiku). Za czynniki ryzyka uznaje się również rozpoznanego raka, chemioterapię, radioterapię, leczenie kortykosteroidami i nieprawidłową higienę jamy ustnej (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu doustnej postaci preparatu może wystąpić hipokalcemia, hipofosfatemia i działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, takie jak zaburzenia żołądkowe, zgaga, zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie błony śluzowej lub owrzodzenie żołądka. Brak szczegółowych danych dotyczących przedawkowania alendronianu. W celu związania alendronianu w przewodzie pokarmowym należy podać mleko lub leki zobojętniające. Ze względu na ryzyko podrażnienia błony śluzowej przełyku nie należy wywoływać wymiotów, a pacjent powinien pozostawać w pozycji pionowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany.

Kod ATC: M05BA04

Substancja czynna preparatu AlendroLEK 70 - sodu alendronian trójwodny, jest bisfosfonianem, który hamuje osteoklastyczną resorpcję kości bez bezpośredniego wpływu na proces tworzenia kości. Badania przedkliniczne wykazały, że alendronian wiąże się preferencyjnie w miejscach aktywnej resorpcji tkanki kostnej. Preparat hamuje aktywność osteoklastów, ale nie wpływa na ich wytwarzanie i wiązanie. Jakość kości wytworzonej w trakcie leczenia alendronianem jest prawidłowa.

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie

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

Równoważność terapeutyczna alendronianu w postaci tabletek do stosowania jeden raz w tygodniu (n = 519) i alendronianu w dawce 10 mg na dobę (n = 370) została udowodniona w rocznym wieloośrodkowym badaniu u kobiet po menopauzie i z osteoporozą. Średnie zwiększenie wartości BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa po upływie jednego roku wynosiło w stosunku do wartości wyjściowej 5,1% (4,8, 5,4%; przedział ufności 95%) w grupie otrzymującej 70 mg jeden raz na tydzień i 5,4% (5,0, 5,8%; przedział ufności 95%) w grupie otrzymującej 10 mg na dobę. Średnie zwiększenie wartości BMD w grupie otrzymującej dawkę 70 mg jeden raz na tydzień i w grupie otrzymującej dawkę 10 mg na dobę wynosiło 2,3% i 2,9% dla szyjki kości udowej oraz 2,9% i 3,1% dla całego biodra. W obydwu grupach terapeutycznych zwiększenie gęstości kości w innych częściach kośćca było również zbliżone.

Wpływ alendronianu na BMD i częstość występowania złamań u kobiet po menopauzie oceniano w dwóch wstępnych badaniach skuteczności o identycznym schemacie (n = 994) oraz w badaniu FIT (ang. *Fracture Intervention Trial*, n = 6459).

We wstępnych badaniach skuteczności zwiększenie wartości BMD po zastosowaniu alendronianu w dobowej dawce 10 mg w porównaniu z placebo po upływie trzech lat wynosiło 8,8%, 5,9% i 7,8% odpowiednio w kręgosłupie, szyjce kości udowej i krętarzu. Wartość BMD dla całego kośćca również zwiększyła się w sposób istotny. Spośród pacjentek leczonych alendronianem odsetek kobiet, u których wystąpiło jedno lub więcej złamań trzonów kręgowych, zmniejszył się o 48% (3,2% w grupie leczonej alendronianem i 6,2% w grupie placebo). W dwuletnich badaniach stanowiących przedłużenie tych badań wskaźnik BMD dla kręgosłupa i krętarza ulegał dalszemu zwiększeniu. Ponadto wartość BMD dla szyjki kości udowej i całego kośćca utrzymywała się na tym samym poziomie.

Badanie FIT obejmowało dwa badania kontrolowane placebo, w których alendronian był podawany codziennie (w dawce 5 mg na dobę przez dwa lata i 10 mg na dobę przez kolejny rok lub dwa lata).

- FIT 1: trzyletnie badanie z udziałem 2027 pacjentek z co najmniej jednym przebyłym złamaniem (kompresyjnym) trzonów kręgowych przed rozpoczęciem badania. W tym badaniu alendronian podawany codziennie zmniejszał częstość występowania ≥ 1 nowych złamań kręgow o 47% (7,9% w grupie leczonej alendronianem w porównaniu z 15% w grupie otrzymującej placebo). Ponadto potwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie częstości występowania złamań szyjki kości udowej (1,1% w porównaniu z 2,2%; zmniejszenie o 51%).
- FIT 2: czteroletnie badanie z udziałem 4432 pacjentek z niską masą kostną, ale bez przebytych złamań w chwili rozpoczęcia badania. W tym badaniu analiza podgrup kobiet z osteoporozą (37% całkowitej populacji, która spełniała warunki definicji osteoporozy podane powyżej) wykazała znaczącą różnicę dotyczącą częstości występowania złamań okolicy stawu biodrowego (1% w grupie leczonej alendronianem w porównaniu z 2,2% w grupie placebo; zmniejszenie o 56%) i częstości występowania ≥ 1 złamań trzonów kręgowych (2,9% w porównaniu z 5,8%; zmniejszenie o 50%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

W porównaniu z referencyjną dawką dożylną, średnia biodostępność alendronianu po podaniu doustnym u kobiet wynosiła 0,64% dla dawek od 5 do 70 mg, podawanych na czczo po nocnej przerwie i na dwie godziny przed standardowym śniadaniem. Biodostępność zmniejszała się do szacowanej wartości 0,46% i 0,39%, gdy alendronian podawano na godzinę lub pół godziny przed standardowym śniadaniem. W badaniach dotyczących osteoporozy alendronian wykazywał skuteczność po podaniu co najmniej 30 minut przed pierwszym posiłkiem lub napojem w danym dniu. Biodostępność była znikoma niezależnie od tego czy alendronian był podawany podczas, czy do dwóch godzin po standardowym śniadaniu. Podanie alendronianu z kawą lub sokiem pomarańczowym zmniejszało biodostępność o około 60%. U zdrowych osób prednizolon podawany doustnie (20 mg

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

Dystrybucja

Badania u szczurów wykazują, że alendronian podany dożylnie w dawce 1 mg/kg mc. początkowo ulega dystrybucji do tkanek miękkich, potem jednak ulega szybkiej redystrybucji do kośćca lub zostaje wydany w moczu. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi u ludzi, z wyłączeniem tkanki kostnej, co najmniej 28 litrów. Stężenia preparatu w osoczu po doustnym podaniu dawek terapeutycznych są zbyt małe, aby można je było oznaczyć metodami analitycznymi (< 5 ng/ml). Wiązanie z białkami w osoczu ludzkim wynosi około 78%.

Metabolizm

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

Wydalanie

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

Szczególne grupy pacjentów

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Standardowe badania toksyczności ogólnej, genotoksyczności i działania rakotwórczego nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi. Badania u samic szczura wykazały, że stosowanie alendronianu w okresie ciąży powoduje zaburzenia przebiegu porodu związane z hipokalcemią. Badania z zastosowaniem dużych dawek u szczurów wykazały zwiększoną częstość nieprawidłowego wytwarzania tkanki kostnej u płodu. Znaczenie tej obserwacji u ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki pakowane są w blistry trójwarstwowe (PVC/PE/PVDC-Al), zawierające 2, 4, 8, 12, 40 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań będą dostępne na rynku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania.

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lek S.A.
ul. Podlipie 16
95-010 Stryków

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

Pozwolenie nr:

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO