

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alendronate Sodium Accord, 70 mg, tabletki.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 70 mg kwasu alendronowego (w postaci sodu alendronianu: 91,370 mg)
Substancje pomocnicze: każda tabletka zawiera 272,070 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Biała do prawie białej, okrągła, obustronnie wypukła tabletka, z oznaczeniem 'AHI', wytłoczonym na jednej stronie, gładka po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka to jedna tabletka 70 mg raz w tygodniu.

Aby zapewnić odpowiednie wchłanianie kwasu alendronowego:

Produkt leczniczy Alendronate Sodium Accord, 70 mg, tabletki należy przyjmować co najmniej na 30 minut przed pierwszym posiłkiem, napojem lub przyjęciem innych leków, popijając tylko zwykłą wodą. Inne napoje (także woda mineralna), pokarm i niektóre produkty lecznicze mogą zmniejszać wchłanianie kwasu alendronowego (patrz punkt 4.5).

Aby ułatwić przedostanie się tabletki do żołądka i zmniejszyć ryzyko wystąpienia miejscowych podrażnień przełyku i (lub) działań niepożądanych (patrz punkt 4.4):

- Produkt leczniczy Alendronate Sodium Accord, 70 mg, tabletki należy przyjmować wyłącznie rano, bezpośrednio po wstaniu z łóżka i popijając pełną szklanką wody (nie mniej niż 200 ml lub 7 uncji).
- Tabletki nie należy żuć ani dopuścić do jej rozpuszczenia w ustach ze względu na ryzyko wystąpienia owrzodzeń jamy ustnej i gardła.
- Po połyknięciu tabletki pacjenci nie powinni kłaść się aż do przyjęcia pierwszego posiłku, który należy spożyć nie wcześniej niż 30 minut od przyjęcia produktu leczniczego.
- Pacjenci nie powinni kłaść się przez co najmniej 30 minut po przyjęciu produktu leczniczego Alendronate Sodium Accord, 70 mg, tabletki.
- produktu leczniczego Alendronate Sodium Accord, 70 mg, tabletki nie należy stosować przed snem ani przed porannym wstaniem z łóżka.

Pacjenci powinni dodatkowo przyjmować leki zawierające wapń i witaminę D, w przypadku ich niedoboru w diecie (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku. W badaniach klinicznych nie stwierdzono zależności od wieku różnicy skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania kwasu alendronowego. Z tego względu nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego większym niż 35 ml/min. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Alendronate Sodium Accord, 70 mg, tabletki u pacjentów z niewydolnością nerek, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 35 ml/min, ze względu na brak wystarczających danych.

Produkt leczniczy Alendronate Sodium Accord, 70 mg, tabletki nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 18 r.ż., ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w leczeniu osteoporozy u dzieci (patrz punkt 5.1).

Nie zbadano wpływu stosowania produktu leczniczego Alendronate Sodium Accord, 70 mg, tabletki w leczeniu osteoporozy wywołanej stosowaniem glikokortykosteroidów.

4.3 Przeciwwskazania

Kwas alendronowy jest przeciwwskazany w przypadku:

- Nieprawidłowości w budowie przełyku oraz innych czynników powodujących opóźnienie jego opróżniania, takich jak zwężenie lub achalazja
- Niemożności utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej przez co najmniej 30 minut
- Nadwrażliwości na kwas alendronowy lub którąkolwiek substancję pomocniczą
- Hipokalcemii (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kwas alendronowy może powodować miejscowe podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego. Ze względu na możliwość nasilenia objawów choroby, należy zachować ostrożność podczas stosowania kwasu alendronowego u pacjentów z czynnymi zaburzeniami w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego, takimi jak: trudności w połykaniu, choroba przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka i (lub) dwunastnicy, owrzodzenia lub u osób, u których ostatnio (w ciągu ostatniego roku) wystąpiły ciężkie schorzenia układu pokarmowego takie, jak wrzód trawienny, czynne krwawienie z przewodu pokarmowego, zabieg chirurgiczny w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego inny niż plastyka odźwiernika (patrz punkt 4.3). U pacjentów ze zdiagnozowanym stanem chorobowym przełyku zwanym przełykiem Barretta lekarz powinien rozważyć potencjalne korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem kwasu alendronowego indywidualnie u każdego pacjenta.

U pacjentów przyjmujących kwas alendronowy opisywano objawy niepożądane dotyczące przełyku (czasami ciężkie i wymagające hospitalizacji), takie jak zapalenie, owrzodzenia i nadżerki, a w rzadkich przypadkach z następującym zwężeniem lub perforacją przełyku. Z tego względu lekarz powinien starannie obserwować, czy nie występują u pacjenta objawy wskazujące na działanie produktu leczniczego na przełyk. Należy poinformować pacjentów, że w przypadku trudności lub bólu w czasie połykania, bólów zamostkowych oraz wystąpienia lub nasilania się zgagi należy przerwać stosowanie kwasu alendronowego i zgłosić się do lekarza. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dotyczące przełyku wydaje się być większe u pacjentów, którzy stosują kwas alendronowy nieprawidłowo i (lub) kontynuują stosowanie produktu leczniczego mimo wystąpienia objawów wskazujących na podrażnienie przełyku. Jest więc bardzo ważne, aby pacjent dokładnie zapoznał się z instrukcją dotyczącą dawkowania produktu leczniczego i ją zrozumiał (patrz punkt 4.2). Pacjentów należy

poinformować, że niezastosowanie się do tych zaleceń może zwiększyć ryzyko występowania zaburzeń w obrębie przełyku.

Podczas gdy nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka w trakcie przeprowadzania badań klinicznych, odnotowano (po wprowadzeniu produktu do obrotu) rzadkie przypadki występowania choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, niektóre o ciężkim przebiegu z powikłaniami.

U pacjentów z rozpoznaniem raka, otrzymujących głównie dożylnie bisfosfoniany, doniesiono o przypadkach występowania martwicy kości szczęki, na ogół związanej z ekstrakcją zęba i (lub) miejscowym zakażeniem (w tym z zapaleniem szpiku kostnego). Wielu z tych pacjentów otrzymywało również chemioterapię i kortykosteroidy. Martwicę kości szczęki obserwowano także u pacjentów z osteoporozą, otrzymujących bisfosfoniany doustnie.

W przypadku pacjentów z współistniejącymi czynnikami ryzyka (np. rak, chemioterapia, radioterapia, kortykosteroidy, nieprawidłowa higiena jamy ustnej i choroby przyzębia) przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami należy rozważyć badanie stomatologiczne z zastosowaniem odpowiedniej profilaktyki stomatologicznej.

W okresie leczenia pacjenci ci powinni, o ile to możliwe, unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. W przypadku pacjentów, u których w okresie leczenia bisfosfonianami wystąpi martwica kości szczęki, zabieg stomatologiczny może zaostrzyć ten stan. Brak jest danych wykazujących czy przerwanie leczenia bisfosfonianami zmniejsza ryzyko martwicy kości szczęki u pacjentów wymagających zabiegów stomatologicznych.

Ocena kliniczna lekarza prowadzącego powinna być podstawą ustalenia schematu leczenia dla każdego pacjenta w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

U pacjentów przyjmujących bisfosfoniany obserwowano bóle kości, stawów i (lub) mięśni. W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, objawy te w rzadkich przypadkach były ciężkie i (lub) powodowały niesprawność pacjenta (patrz punkt 4.8). Czas wystąpienia objawów różnił się od pierwszego dnia do wielu miesięcy od rozpoczęcia leczenia. U większości pacjentów objawy ustępowały po zakończeniu leczenia. Nawrót objawów występował po ponownym zastosowaniu samego produktu leczniczego lub innego leku z grupy bisfosfonianów.

Zgłaszano występowanie złamań z przeciążenia (znane także jako złamania z niewydolności) końca bliższego trzonu kości udowej u pacjentów długotrwale leczonym kwasem alendronowym (czas wystąpienia większości odnotowanych przypadków złamań to okres od 18 miesięcy do 10 lat). Złamania te wystąpiły na skutek niewielkiego urazu lub nawet pomimo jego braku, a niektórzy pacjenci odczuwali ból uda, którym często towarzyszyły objawy złamania z przeciążenia w badaniach obrazowych na wiele miesięcy przed ujawnieniem się pełnego złamania kości udowej. Złamania często występowały obustronnie; dlatego należy ocenić kość udową drugiej kończyny 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 do ryzyka.

Pacjenci powinni być poinformowani, że w przypadku pominięcia zastosowania dawki produktu leczniczego Alendronate Sodium Accord, 70 mg, tabletki, należy przyjąć jedną tabletkę rano następnego dnia. Nie należy przyjmować dwóch tabletek tego samego dnia, należy nadal stosować jedną tabletkę raz w tygodniu w ustalonym wcześniej wybranym dniu.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Alendronate Sodium Accord, 10 mg, tabletki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, gdy klirens kreatyniny jest mniejszy niż 35 ml/min (patrz punkt 4.2). Należy uwzględnić inne przyczyny osteoporozy oprócz niedoboru estrogenów, wieku i stosowania glikokortykosteroidów.

Przed rozpoczęciem leczenia kwasem alendronowym należy wyrównać hipokalcemię (patrz punkt 4.3). Należy również skutecznie wyleczyć inne zaburzenia mające wpływ na gospodarkę mineralną organizmu (takie jak niedobór witaminy D oraz niedoczynność przytarczyc). U pacjentów, u których występują powyższe zaburzenia należy kontrolować stężenie wapnia w osoczu i objawy hipokalcemii podczas leczenia kwasem alendronowym.

W związku z korzystnym działaniem kwasu alendronowego na zwiększenie zawartości składników mineralnych w kościach może wystąpić zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących glikokortykoidy, u których wchłanianie wapnia może być zmniejszone. Zazwyczaj występuje w niewielkim stopniu i ma charakter bezobjawowy. Odnotowano rzadkie przypadki występowania objawowej hipokalcemii, które sporadycznie miały ciężki przebieg i często występowały u pacjentów z grupy ryzyka (np. z niedoczynnością przytarczyc, niedoborem witaminy D i nieprawidłowym wchłanianiem wapnia).

Szczególnie ważne jest zapewnienie pacjentom przyjmujących glikokortykosteroidy odpowiednich ilości przyjmowanego wapnia i witaminy D.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną, nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Podczas jednoczesnego przyjmowania pokarmów, napojów (w tym woda mineralna), leków zawierających wapń, leków zobojętniających sok żołądkowy i niektórych doustnych leków istnieje prawdopodobieństwo, że leki te będą zmniejszać wchłanianie kwasu alendronowego. Z tego względu, po zastosowaniu kwasu alendronowego pacjenci powinni odczekać co najmniej 30 minut zanim przyjmą inny doustny lek. (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Nie przewiduje się występowania innych interakcji o znaczeniu klinicznym. W badaniach klinicznych wielu pacjentom, którzy przyjmowali kwas alendronowy podawano jednocześnie estrogen (dopochwowo, przez skórę lub doustnie). Nie opisano działań niepożądanych, związanych z jednoczesnym stosowaniem obu terapii.

Ponieważ, stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) wiąże się z podrażnieniem błony śluzowej przewodu pokarmowego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z alendronianem.

Podczas badań klinicznych kwas alendronowy 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.

4.6 Ciąża i laktacja

Stosowanie w okresie ciąży

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania kwasu alendronowego w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płod), lub rozwój pourodzeniowy. Podawanie

kwasu alendronowego ciężarnym samicom szczurów prowadziło do dystocji związanej z hipokalcemią (patrz punkt 5.3). Z tego względu nie należy stosować kwasu alendronowego w czasie ciąży.

Stosowanie w okresie karmienia piersią

Nie wiadomo czy kwas alendronowy przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Z tego względu nie należy stosować produktu leczniczego Alendronate Sodium Accord, 70 mg, tabletki u kobiet karmiących piersią.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu. Pewne działania niepożądane zgłaszane dla produktu leczniczego Alendronate Sodium Accord, 10 mg mogą u niektórych pacjentów wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Indywidualne reakcje na produkt leczniczy Alendronate Sodium Accord mogą być różne (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych trwających jeden rok, z udziałem kobiet po menopauzie cierpiących na osteoporozę całkowite profile bezpieczeństwa stosowania kwasu alendronowego w dawce 70 mg (n=519) oraz kwasu alendronowego w dawce 10 mg na dobę (n=370) były zbliżone.

W dwóch zaprojektowanych identycznie badaniach trwających trzy lata, z udziałem kobiet po menopauzie (kwas alendronowy w dawce 10 mg: n=196, placebo: n=397) całkowite profile bezpieczeństwa dla kwasu alendronowego podawanego w dawce 10 mg na dobę oraz placebo były zbliżone.

Poniżej wymienione są działania niepożądane, przedstawione przez badaczy jako potencjalnie związane ze stosowaniem produktu leczniczego, jeśli występowały u $\geq 1\%$ w którejkolwiek z leczonych grup w badaniu trwającym jeden rok lub u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych kwasem alendronowym w dawce 10 mg na dobę i przy większym odsetku niż u pacjentów, którym podawano placebo w badaniach, trwających trzy lata:

	Badanie trwające jeden rok		Badanie trwające trzy lata	
	Kwas alendronowy	Kwas alendronowy	Kwas alendronowy	Placebo
	Raz na tydzień 70 mg (n = 519) %	10 mg na dobę (n = 370) %	10 mg na dobę (n = 196) %	(n = 397)%
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>				
Ból brzucha	3,7	3,0	6,6	4,8
Niestrawność	2,7	2,2	3,6	3,5
Zarzucanie treści 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
Zaburzenia połykania	0,4	0,5	1,0	0,0
Wzdęcia 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>				
Ból mięśniowo-szkieletowy (kości, mięśnia lub stawu)	2,9	3,2	4,1	2,5
Kurcze mięśniowe	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>				
Ból głowy	0,4	0,3	2,6	1,5

Podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano następujące działania niepożądane:
[Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$ nieznane (nie można ich oszacować 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 układu nerwowego:

Często: ból głowy

Zaburzenia oka:

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

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: ból brzucha, niestrawność, zaparcia, biegunka, oddawanie gazów, owrzodzenie przełyku*, zaburzenia połykania*, wzdęcia, zarzucanie treści pokarmowej do przełyku

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

Rzadko: zwężenie przełyku*, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła*, górny odcinek przewodu pokarmowego (perforacja, owrzodzenie i krwawienie) (patrz punkt 4.4)

*Patrz punkty 4.2 i 4.4

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często:	wysypka, świąd, rumień
Rzadko:	wysypka z reakcją nadwrażliwości na światło
Bardzo rzadko i pojedyncze przypadki:	pojedyncze przypadki ciężkich reakcji skórnych, w tym zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból mięśniowo-kostny (kości, mięśni lub stawów)

Rzadko: martwicę kości szczęki obserwowano u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany. Większość doniesień dotyczyła pacjentów z rakiem, jednak przypadki takie zgłaszano także u pacjentów leczonych z powodu osteoporozy. Martwica kości szczęki, związana jest na ogół z ekstrakcją zęba i (lub) miejscowym stanem zapalnym (w tym z zapaleniem szpiku kostnego). Rozpoznanie raka, chemioterapia, radioterapia, kortykosteroidy oraz nieprawidłowa higiena jamy ustnej, również uznane są za czynniki ryzyka; silny ból mięśniowo-kostny (kości, mięśni lub stawów) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Rzadko: przemijające objawy jak w reakcji ostrej fazy (ból mięśniowy, złe samopoczucie i rzadko gorączka), zazwyczaj związane z rozpoczęciem leczenia.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłoszono następujące działania niepożądane (ich częstotliwość występowania nie jest znana):

Zaburzenia układu nerwowego - rzadko: zawroty głowy, zaburzenia smaku

Zaburzenia ucha i błędnika: zawroty głowy spowodowane zaburzeniami błędnika

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łysienie

Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej: obrzęk stawów, , złamania przeciążeniowe bliższego odcinka trzonu kości udowej (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: osłabienie, obrzęki obwodowe

Badania diagnostyczne

W badaniach klinicznych zaobserwowano bezobjawowe, łagodne i przemijające zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy krwi, odpowiednio u około 18 % i 10 % pacjentów przyjmujących kwas alendronowy w dawce 10 mg/ dobę w porównaniu z około 12 % i 3 % pacjentów przyjmujących placebo. Jednak przypadki zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy do < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) i stężenia fosforanów do ≤ 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) występowały równie często u obu leczonych grup.

4.9 Przedawkowanie

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

Brak danych dotyczących specyficznego leczenia przedawkowania kwasu alendronowego.

W celu związania kwasu alendronowego należy podawać mleko lub leki zobojętniające sok żołądkowy. Ze względu na ryzyko podrażnienia przełyku nie należy wywoływać wymiotów, a pacjent powinien pozostać w pozycji pionowej.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Kod ATC: M05BA04

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki wpływające na budowę i mineralizację kości, bisfosfoniany

Substancja czynna produktu leczniczego Alendronate Sodium Accord, 70 mg, tabletki, kwas alendronowy, jest bisfosfonianem, który hamuje osteoklastyczną resorpcję kości, nie wpływając bezpośrednio na proces ich tworzenia. Badania przedkliniczne wskazują na preferencyjne wiązanie kwasu alendronowego w miejscach czynnej resorpcji tkanki kostnej. Aktywność osteoklastów zostaje zahamowana, podczas gdy ich migracja i przyłączanie do kości pozostają bez zmian. W czasie leczenia kwasem alendronowym tworzenia się prawidłowa tkanka kostna.

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie

Osteoporoza jest definiowana jako wskaźnik gęstości mineralnej kości (ang. BMD, *bone mineral density*) kręgosłupa lub szyjki kości udowej mniejszy o 2,5 odchylenia standardowego (SD) w odniesieniu do wartości średniej przyjętej dla zdrowej populacji osób młodych lub jako przebyte wcześniej złamania po niewielkim urazie, niezależnie od BMD.

Równoważność terapeutyczna kwasu alendronowego w dawce 70 mg raz w tygodniu (n=519) oraz kwasu alendronowego w dawce 10 mg raz na dzień (n=370) została wykazana w jednorocznym badaniu wieloośrodkowym z udziałem kobiet z osteoporozą po menopauzie. Średnie zwiększenie od wartości początkowej BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa po upływie roku wynosiło 5,1% (4,8, 5,4%; przedział ufności 95%) w grupie otrzymującej 70 mg raz w tygodniu i 5,4% (5,0, 5,8%; przedział ufności 95%) w grupie otrzymującej 10 mg na dobę. Średnie zwiększenie wartości BMD wyniosło odpowiednio 2,3% i 2,9% w szyjce kości udowej i 2,9% i 3,1% w całym stawie biodrowym w grupie otrzymującej 70 mg raz na tydzień i w grupie otrzymującej 10 mg raz na dobę. W obu grupach badanych stwierdzono podobne zwiększenie BMD również w innych miejscach kości.

Wpływ kwasu alendronowego na masę kostną i częstość występowania złamań u kobiet po menopauzie oceniono w dwóch wstępnych badaniach skuteczności o identycznym schemacie (n=994) oraz w badaniu FIT (ang. *Fracture Intervention Trial*; n=6.459).

W badaniach wstępnych skuteczności, po zastosowaniu kwasu alendronowego w dawce 10 mg/ dobę, średnie zwiększenie gęstości mineralnej kości (BMD, ang. *bone mineral density*) w kręgosłupie, szyjce kości udowej i krętarzu po trzech latach leczenia wyniosło odpowiednio 8,8%, 5,9% i 7,8% w porównaniu z grupą placebo. Wystąpiło również znaczące zwiększenie wskaźnika BMD całego kośćca. Liczba pacjentek, u których wystąpiło jedno lub więcej złamań kręgów była o 48 % mniejsza w grupie pacjentek przyjmujących kwas alendronowy (3,2 %) niż w grupie pacjentek otrzymujących placebo (6,2 %). Podczas dwuletnich badań stanowiących

kontynuację badań poprzednich, zaobserwowano dalsze zwiększanie wskaźnika BMD w kręgosłupie i krętarzu, podczas gdy wskaźnik BMD całego kośćca i kości szyjki udowej pozostał niezmienny.

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

- **FIT 1:** badanie trwające 3 lata z udziałem 2 027 pacjentek, z przebyłym co najmniej jednym złamaniem kręgu (kompresyjnym). W badaniu tym kwas alendronowy podawany raz na dobę zmniejszał częstość występowania ≥ 1 nowych złamań kręgow o 47 % (7,9 % w grupie leczonej kwasem alendronowym w porównaniu z 15,0 % w grupie otrzymującej placebo). Ponadto stwierdzono statystycznie znaczące zmniejszenie występowania złamań szyjki kości udowej (1,1 % w porównaniu do 2,2 %; redukcja o 51 %).
- **FIT 2:** badanie trwające 4 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 definicji osteoporozy podane powyżej) wykazała statystycznie znaczącą różnicę dotyczącą częstości występowania złamań szyjki kości udowej (1,0 % w grupie leczonej kwasem alendronowym w porównaniu do 2,2 % w grupie otrzymującej placebo; redukcja 56 %) i występowania ≥ 1 nowych złamań kręgow (2,9 % w porównaniu do 5,8 %; redukcja o 50 %).

Populacja pediatryczna: Przeprowadzono badania z zastosowaniem kwasu alendronowego na niewielkiej grupie pacjentów w wieku poniżej 18 lat, u których stwierdzono wrodzoną łamliwość kości. Brak jest wystarczających danych, w celu zalecenia stosowania kwasu alendronowego u dzieci z wrodzoną łamliwością kości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

W stosunku do porównawczej dawki doustnej, średnia dostępność biologiczna kwasu alendronowego po podaniu doustnym dawek od 5 mg do 70 mg u kobiet po nocnej przerwie w posiłkach i na dwie godziny przed standardowym śniadaniem wynosiła 0,64%. Dostępność biologiczna ulegała zmniejszeniu w podobnym stopniu do 0,46% i 0,39%, jeśli podawano kwas alendronowy na godzinę lub pół godziny przed standardowym śniadaniem. W badaniach dotyczących leczenia osteoporozy, kwas alendronowy był skuteczny, jeśli podawano go, co najmniej 30 minut przed pierwszym posiłkiem lub napojem w ciągu dnia.

Dostępność biologiczna była bliska zeru, jeśli kwas alendronowy podawano jednocześnie ze standardowym śniadaniem lub do dwóch godzin po nim. Podawanie kwasu alendronowego jednocześnie z kawą lub sokiem pomarańczowym powodowało zmniejszenie jego dostępności biologicznej o około 60 %.

U osób zdrowych prednizon w postaci doustnej (20 mg trzy razy na dobę przez 5 dni) nie spowodował klinicznie znaczącej zmiany w biodostępności kwasu alendronowego po podaniu doustnym (średnie zwiększenie wahało się od 20% do 44%).

Dystrybucja

Badania na szczurach wykazały, że kwas alendronowy po podaniu doustnym w dawce 1 mg/kg mc. początkowo przenika do tkanek miękkich, a następnie szybko do kości lub jest wydalany 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 zbyt małe, aby można je było wykryć metodami analitycznymi (<5 ng/ml). U ludzi produkt leczniczy wiąże się z białkami osocza w około 78 %.

Biotransformacja

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

Wydalenie

Po dożylnym podaniu pojedynczej dawki kwasu alendronowego znakowanego izotopem [¹⁴C] w ciągu 72 godzin wydalone 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 kwasu alendronowego wynosił 71 ml/min, a klirens ogólnoustrojowy nie przekraczał 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 kwasu alendronowego z kości. Kwas alendronowy 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 wydalenie innych leków przez powyższe układy transportowe w organizmie człowieka.

Szczególne grupy pacjentów

Badania przedkliniczne wykazały, że substancja czynna, która nie została nagromadzona w kościach jest szybko wydalana w moczu. W badaniach na zwierzętach, którym długotrwale podawano dożylnie produkt leczniczy do łącznej dawki 35 mg/kg mc. nie stwierdzono nasycenia wychwytu kwasu alendronowego przez tkankę kostną. Wprawdzie nie ma odpowiednich danych klinicznych, jednak można przypuszczać, że podobnie jak u zwierząt, usuwanie kwasu alendronowego przez nerki może być zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Z tego powodu, u tej grupy pacjentów można spodziewać się nieco większego nagromadzenia kwasu alendronowego w kościach (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania przeprowadzone na samicach szczurów wykazały, że leczenie kwasem alendronowym w czasie ciąży było związane z trudnościami podczas porodów u samic szczurów wywołanymi przez hipokalcemię. Zaobserwowano zwiększoną częstość występowania niepełnego kostnienia u płodów szczurów, którym podawano duże dawki produktu leczniczego. Znaczenie tego zjawiska u ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroscarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki pakowane są w blistry zawierające 4 lub 12 tabletek.
Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4 HF
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

15843

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

10.08.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.02.2012