

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alendronate Sodium Accord, 10 mg, tabletki.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 10 mg kwasu alendronowego (w postaci sodu alendronianu: 13,053 mg)

Substancje pomocnicze: każda tabletka zawiera 38,867 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 '10', 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.

Leczenie osteoporozy u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań.

Stwierdzono zmniejszenie występowania złamań kręgow, ale nie zaobserwowano wpływu na złamania pozakręgowe.

Profilaktyka osteoporozy wywołanej stosowaniem glikokortykosteroidów.

Do czynników ryzyka związanych z rozwojem osteoporozy należą: szczupła budowa ciała, występowanie osteoporozy w rodzinie, wczesna menopauza, niska masa kostna oraz długotrwałe leczenie kortykosteroidami, szczególnie w dużych dawkach (15 mg/dobę).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wyłącznie do stosowania doustnego.

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie:

Zalecana dawka to 10 mg raz na dobę.

Leczenie osteoporozy u mężczyzn:

Zalecana dawka to 10 mg raz na dobę.

Zapobieganie osteoporozy wywołanej stosowaniem glikokortykosteroidów:

U kobiet po menopauzie, u których nie stosuje się leczenia estrogenami, zalecana dawka to jedna tabletka w dawce 10 mg na dobę. W przypadku innych grup pacjentów patrz Charakterystyka produktu leczniczego produktów zawierających 5 mg alendronianu.

Aby zapewnić odpowiednie wchłanianie alendronianu, produkt leczniczy Alendronate Sodium Accord, 10 mg, tabletki należy przyjmować na pusty żołądek, bezpośrednio po wstaniu z łóżka, popijając tylko zwykłą wodą, co najmniej na 30 minut przed pierwszym posiłkiem, napojem lub przyjęciem innych leków. Inne napoje (także woda mineralna), pokarmy i niektóre leki mogą zmniejszać wchłanianie alendronianu (patrz punkt 4.5).

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

Produkt leczniczy Alendronate Sodium Accord, 10 mg, tabletki należy przyjmować wyłącznie rano, bezpośrednio po wstaniu z łóżka i popijając pełną szklanką wody (nie mniej niż 200 ml lub 7 uncji).

Produkt leczniczy Alendronate Sodium Accord, 10 mg, tabletki należy połykać w całości. Tabletek nie należy żuć ani ssać. Nie należy dopuścić do rozpuszczenia tabletki w ustach, ze względu na ryzyko wystąpienia owrzodzeń jamy ustnej lub gardła.

Po połknięciu 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, 10 mg, tabletki.

Produktu leczniczego Alendronate Sodium Accord, 10 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 zależnej od wieku różnicy skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania alendronianu. 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 z współczynnikiem przesączania kłębuszkowego większym niż 35 ml/min. Nie zaleca się stosowania alendronianu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 35 ml/min, ze względu na brak wystarczających danych.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby Nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Produkt leczniczy Alendronate Sodium Accord, 10 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 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 leczniczego Alendronate Sodium Accord, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Alendronate Sodium Accord, 10 mg, tabletki jest przeciwwskazany w przypadku:

Nieprawidłowości w budowie przełyku oraz innych czynników powodujących opóźnienie jego opróżniania, takich jak zwężenie lub achalazja

Niemożliwości utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej przez co najmniej 30 minut

Nadwrażliwości na kwas alendronowy lub na 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 czy też owrzodzenia lub u osób, u których ostatnio (w ciągu ostatniego roku) wystąpiły ciężkie choroby układu pokarmowego takie jak wrzód trawienny, czynne krwawienie z przewodu pokarmowego, zabieg chirurgiczny w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego inne 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 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.

Przy ocenie indywidualnego ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki należy rozważyć następujące czynniki:

- moc przyjmowanego bisfosfonianu (najwyższą charakteryzuje się kwas zoledronowy), droga podania (patrz wyżej) oraz przyjmowanie dawek skumulowanych,
- rak, przebyta chemioterapia lub radioterapia, leczenie kortykosteroidami, palenia papierosów,
- choroby zębów w przeszłości, niewłaściwa higiena jamy ustnej, choroby przyzębia, inwazyjne zabiegi stomatologiczne lub źle dopasowane protezy.

W przypadku pacjentów ze złym stanem uzębienia 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.

W trakcie leczenia bisfosfonianami wszystkim pacjentom zaleca się utrzymywanie właściwej higieny jamy ustnej, dokonywanie regularnych przeglądów stomatologicznych oraz zgłaszanie wystąpienia objawów w jamie ustnej takich jak obrzęk, ból lub ruszanie się zębów.

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.

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.

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 przyjmującym glikokortykosteroidy odpowiednich ilości przyjmowanego wapnia i witaminy D.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano nietypowe przypadki 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 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 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.

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 spożywania pokarmów lub napojów (w tym wody mineralnej) oraz stosowania 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.

Nie przewiduje się występowania innych interakcji o znaczeniu klinicznym. Równoczesne stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (estrogen ± pochodne progesteronu) z kwasem alendronowym zostało ocenione w dwóch badań klinicznych, trwających jeden rok lub dwa lata, przeprowadzonych u kobiet po menopauzie z osteoporozą [patrz punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne, *Jednoczesne stosowanie z hormonalną terapią zastępczą (HTZ)*]. Jednoczesne stosowanie kwasu alendronowego i hormonalnej terapii zastępczej skutkowało zwiększeniem wzrostu masy kostnej wraz z większym spadkiem obrotu kostnego niż w przypadku stosowania tych leków w monoterapii. W tym badaniu profil bezpieczeństwa i tolerancji leczenia skojarzonego był zgodny z profilem bezpieczeństwa i tolerancji dla obu leków stosowanych w monoterapii

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 [patrz punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne, *Jednoczesne stosowanie z hormonalną terapią zastępczą (HTZ)*].

4.6 Ciąża i laktacja

Stosowanie w okresie ciąży

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania kwasu alendronowego w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodu), 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, 10 mg, tabletki u kobiet karmiących piersią.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie 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

Przeprowadzono 9 głównych badań klinicznych z zastosowaniem kwasu alendronowego (n= 5 866). Z najdłużej trwających badań na kobietach po menopauzie zebrano dane z okresu do 5 lat. Dostępne są również dane dotyczące bezpieczeństwa z okresu 2 lat dla mężczyzn z osteoporozą oraz mężczyzn i kobiet leczonych glikokortykosteroidami.

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 (w tym pojedyncze przypadki)).]

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*, trudności w połykaniu*, wzdęcia, zarzucanie treści pokarmowej do przełyku

Niezbyt często: nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka,

Rzadko: zapalenie przełyku*, nadżerki przełyku*, smoliste stolce
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 (patrz punkt 4.4) silny ból mięśniowo-kostny (kości, mięśni lub stawów) (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Rzadko: przemijające objawy takie jak w reakcji ostrej fazy (ból mięśni, 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: 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.

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

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących specyficznego leczenia przedawkowania Alendronate Sodium Accord, 10mg, tabletki. 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. 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

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

Kod ATC: M05BA04

Kwas alendronowy jest bisfosfonianem, który hamuje osteoklastyczną resorpcję kości, nie wpływając bezpośrednio na proces ich tworzenia. W czasie leczenia kwasem alendronowym tworzy się prawidłową tkankę kostną.

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie

Wpływ kwasu alendronowego na masę kości 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 (ang. BMD, *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 pacjentów, u których wystąpiło jedno lub więcej złamań kręgow była o 48% mniejsza w grupie pacjentów leczonych kwasem alendronowym niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo. 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 dotyczące złamań kostnych FIT składało się z dwóch badań kontrolowanych placebo: trzyletnie badanie z udziałem 2.027 pacjentów przynajmniej przebyłym co najmniej jednym złamaniem kręgu (kompresyjnym) oraz czteroletnie badanie z udziałem 4.432 pacjentek z małą masą kostną, ale bez przebytych złamań kręgow w chwili rozpoczęcia badania, spośród których u 37% stwierdzono osteoporozę określoną na podstawie wskaźnika BMD kości szyjki udowej mniejszą o co najmniej 2,5 odchylenia standardowe od średniej wartości tego parametru u młodych, zdrowych kobiet. U wszystkich pacjentów z osteoporozą biorących udział w badaniu FIT w obu badaniach, kwas alendronowy zmniejszał częstość występowania: ≥ 1 złamania kręgu o 48%, wielokrotne złamania kręgow o 87%, ≥ 1 złamania kręgu przebiegające z bólem o 45%, jakiegokolwiek złamania przebiegającego z bólem o 31% złamania szyjki kości udowej o 54%.

Opisane wyżej wyniki badań wskazują na skuteczność kwasu alendronowego na zmniejszenie częstości występowania złamań kręgow i kości udowej, będących najczęstszymi miejscami występowania złamań w przebiegu osteoporozy.

Jednoczesne stosowanie z hormonalną terapią zastępczą (HTZ)

Wpływ na gęstość mineralną kości (BMD, ang. *Bone Mineral Density*) kwasu alendronowego w dawce 10 mg na dobę oraz sprzężonego estrogeny (0,625 mg/ dobę), stosowanych w monoterapii lub leczeniu skojarzonym, oceniono w badaniu, trwającym dwa lata, u kobiet po histerektomii, po menopauzie z osteoporozą. Po dwóch latach, wzrost wartości BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa był znacznie większy podczas stosowania leczenia skojarzonego (8,3%) w porównaniu z wartością początkową niż w przypadku monoterapii estrogenowej lub samym kwasem alendronowym (w obu przypadkach wynosił 6,0%).

Wpływ na BMD kwasu alendronowego dodanego do leczenia HTZ (stałe dawki estrogeny lub estrogeny i pochodnych progesteronu) trwającego co najmniej rok oceniono w rocznym badaniu, w którym uczestniczyły kobiety po menopauzie z osteoporozą. Dołączenie do stosowanej hormonalnej terapii zastępczej kwasu alendronowego w dawce 10 mg na dobę, spowodowało w ciągu roku zwiększenie BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa znacznie wyższe (3,7%) niż w przypadku monoterapii hormonalnej (1,1%). W badaniach tych, znaczny wzrost lub pozytywne zmiany wartości BMD były zauważalne w przypadku terapii skojarzonej w całym stawie biodrowym, szyjce kości udowej i krętarzu w porównaniu z monoterapią hormonalną. Nie obserwowano znaczącego wpływu na wartości BMD całego kośćca.

Leczenie osteoporozy u mężczyzn

Skuteczność dawki 10 mg kwasu alendronowego na dobę u mężczyzn (w wieku od 31 do 87 lat; średnia wieku 63 lata) z osteoporozą wykazano w badaniu trwającym dwa lata. Po dwóch latach, u mężczyzn otrzymujących kwas alendronowy w dawce 10 mg/ dobę w porównaniu z placebo średnie zwiększenie wskaźnika BMD wyniosło odpowiednio: odcinek lędźwiowy kręgosłupa 5,3%; szyjka kości udowej 2,6%; krętarz 3,1%; oraz cały układ szkieletowy 1,6%. Kwas alendronowy był skuteczny niezależnie od wieku, rasy, czynności gonad, początkowej szybkości przemiany metabolicznej kości lub początkowej wartości BMD. Podobnie jak w badaniach z udziałem znacznie większej liczby kobiet po menopauzie, u 127 badanych mężczyzn kwas alendronowy w dawce 10 mg/ dobę, zmniejszał częstość występowania nowych złamań kręgow (określonych metodą radiografii ilościowej) w odniesieniu do placebo (odpowiednio: 0,8% i 7,1%) oraz odpowiednio zmniejszał utratę wzrostu (-0,6 w porównaniu do -2,4 mm).

Osteoporoza wywołana stosowaniem glikokortykosteroidów

Skuteczność kwasu alendronowego w dawce 5 mg i 10 mg raz na dobę w leczeniu mężczyzn i kobiet przyjmujących glikokortykosteroidy (co najmniej 7,5 mg prednizonu na dobę lub inny lek w równoważnej dawce) stwierdzono w dwóch badaniach. Po dwóch latach badań stwierdzono wzrost wartości BMD kręgosłupa o 3,7% i 5,0% (w porównaniu do grupy placebo) po stosowaniu kwasu alendronowego w dawce 5 mg i 10 mg na dobę. Znaczny wzrost wartości BMD obserwowano również w przypadku szyjki kości udowej, krętarza oraz całego kośćca. U kobiet po menopauzie, nie przyjmujących estrogenów, wartość BMD była większa w grupie osób przyjmujących kwas alendronowy w dawce 10 mg/ dobę niż w grupie stosującej kwas alendronowy w dawce 5 mg/ dobę w odcinku lędźwiowym kręgosłupa oraz w obrębie krętarza. Kwas alendronowy był skuteczny niezależnie od dawki lub okresu leczenia glikokortykosteroidami. Analiza zbiorcza trzech grup, w których stosowano dawkę 5 lub 10 mg przez dwa lata albo 2,5 mg w pierwszym roku i 10 mg w drugim roku pokazała znaczną redukcję liczby pacjentów z nowymi złamaniami trzonów kręgow w populacji badanej przez

dwa lata (0,7% w grupie przyjmujących kwas alendronowy w porównaniu z 6,8% w grupie placebo).

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 dożylniej, dostępność biologiczna kwasu alendronowego po podaniu doustnym dawek od 5 mg do 40 mg u kobiet po nocnej przerwie w posiłkach i na dwie godziny przed standardowym śniadaniem wynosiła 0,7%. Dostępność biologiczna u mężczyzn po podaniu doustnym była podobna (0,6%). 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 przyjmowanym 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 powodował 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 dożylnym 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 wykazać 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.

Wydalanie

Po dożylnym podaniu pojedynczej dawki kwasu alendronowego znakowanego izotopem [^{14}C] 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 odpowiednie 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 wychwyty 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 częściowego kostnienia u płodów szczurów, którym podawano duże dawki produktu leczniczego. Znaczenie tego zjawiska u ludzi nie jest znane.

W przypadku gatunków zwierząt testowych działanie toksyczne na narządy docelowe wykazano dla nerek i przewodu pokarmowego. Toksyczność nerek obserwowano jedynie po podaniu doustnych dawek większych niż 2 mg/kg/dobę (10 razy więcej niż zalecana dawka) i była widoczna tylko w badaniu histologicznym jako małe rozproszone ogniska zapalne, bez wpływu na czynność nerek. Toksyczność przewodu pokarmowego obserwowano tylko u gryzoni po podaniu dawki większej niż 2,5 mg/kg/dobę i wynikała z bezpośredniego wpływu leku na błonę śluzową. Brak dodatkowych istotnych danych.

Znaczącą śmiertelność samic szczurów i myszy zaobserwowano po podaniu pojedynczej dawki doustnej 552 mg/kg (3,256 mg/m²) i 966 mg/kg (2,898 mg/m²) (odpowiednik doustnej dawki u ludzi* 27,600 and 48,300 mg odpowiednio). U samców wartości te były nieco wyższe, odpowiednio 626 i 1,280 mg/kg. Nie zaobserwowano śmiertelności u psów po podaniu dawki do 200 mg/kg (4,000 mg/m²) (odpowiednik doustnej dawki u ludzi* 10 000 mg).

*masa ciała pacjenta 50 kg

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

Blister PVC/Aluminium w tekturowym pudełku

Opakowania zawierają 14 tabl, 28 tabl., 30 tabl., 50 tabl., 56 tabl., 84 tabl., 90 tabl., 98 tabl., 112 tabl, 140 tabl. w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

15842

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

19.04.2012