

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alendrogen, 70 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 70 mg kwasu alendronowego w postaci sodu alendronianu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 150,94 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz: punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Białe, obustronnie wypukłe tabletki z nadrukiem "AD70" po jednej stronie i "G" po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie.

Alendronian zmniejsza ryzyko złamań kręgow oraz szyjki kości udowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletki 70 mg raz na tydzień. Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami. Należy okresowo ocenić konieczność dalszego leczenia, u każdego pacjenta indywidualnie w oparciu o korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem produktu Alendrogen, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

Populacje szczególne

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych nie wykazano różnic związanych z wiekiem i dlatego też nie ma konieczności zmniejszenia dawki u osób w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zmiana dawkowania nie jest konieczna u pacjentów, u których klirens kreatyniny jest większy niż 35 ml/min. Alendronian nie jest zalecany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 35 ml/min ze względu na brak odpowiednich badań klinicznych.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności sodu alendronianu (substancja czynna) u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie należy stosować tego produktu leczniczego u dzieci w wieku

poniżej 18 lat. Obecnie dostępne dane dotyczące stosowania kwasu alendronowego u dzieci i młodzieży opisano w punkcie 5.1.

Sposób podawania

Podanie doustne

W celu zapewnienia odpowiedniego wchłaniania alendronianu:

Alendrogen należy przyjmować na czczo popijając szklanką przegotowanej wody co najmniej 30 minut przed jedzeniem, picciem lub przyjęciem innych leków. Inne napoje (w tym woda mineralna), pokarm oraz inne produkty lecznicze mogą zmniejszać wchłanianie alendronianu (patrz punkt 4.5).

W celu łatwiejszego przemieszczenia się produktu leczniczego do żołądka i tym samym w celu zmniejszenia ryzyka miejscowego podrażnienia przełyku lub działań niepożądanych (patrz punkt 4.4), należy zastosować następujące środki:

- Produkt leczniczy Alendrogen należy połykać na stojąco, po wstaniu z łóżka i popić pełną szklanką przegotowanej wody (co najmniej 200 ml).
- Produkt leczniczy Alendrogen należy połykać w całości. Nie należy żuć ani rozpuszczać tabletek w jamie ustnej, z powodu ryzyka wystąpienia owrzodzeń błony śluzowej jamy ustnej lub gardła.
- Pacjenci nie mogą kłaść się aż do spożycia pierwszego posiłku w ciągu dnia, który można spożyć w co najmniej pół godziny po połknięciu tabletki.
- Pacjenci nie mogą kłaść się przez 30 minut po przyjęciu produktu leczniczego Alendrogen.
- Produktu leczniczego Alendrogen nie należy przyjmować przed położeniem się spać oraz przed wstaniem z łóżka.

W przypadku nieodpowiedniej diety pacjenci powinni przyjmować preparaty wapnia i witaminy D (patrz punkt 4.4).

Nie prowadzono badań kwasu alendronowego w dawce 70 mg raz na tydzień w leczeniu osteoporozy wywołanej przez glikokortykosteroidy.

4.3 Przeciwwskazania

- Nieprawidłowości przełyku oraz inne czynniki opóźniające proces opróżniania przełyku np. zwężenie lub achalazja.
- Niezdolność zachowania pozycji stojącej lub siedzącej przez co najmniej 30 minut.
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hipokalcemia.
- Patrz również punkt 4.4

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego

Alendronian może powodować miejscowe podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego. Ze względu na możliwość nasilenia objawów podrażnienia błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u osób z czynnymi zaburzeniami dotyczącymi górnego odcinka przewodu pokarmowego takimi, jak: trudności w połykaniu, choroby przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka lub dwunastnicy, owrzodzenia lub u osób, u których ostatnio (w ciągu ostatniego roku) wystąpiły ciężkie choroby układu pokarmowego takie, jak 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 z rozpoznaniem przełykiem Barretta, lekarz przepisujący receptę powinien rozważyć korzyści i potencjalne ryzyko stosowania alendronianu u każdego pacjenta z osobna.

Opisano działania niepożądane u pacjentów leczonych alendronianem takie jak zapalenie przełyku, owrzodzenia i nadżerki przełyku, w rzadkich przypadkach prowadzące do zwężenia przełyku. Dlatego też, lekarz musi zwracać uwagę na wszelkie objawy podmiotowe i przedmiotowe, które mogą świadczyć o wystąpieniu działań niepożądanych w obrębie przełyku. Pacjentów należy pouczyć o konieczności przerywania leczenia alendronianem i skonsultowania się ze swoim lekarzem w przypadku pojawienia się objawów podrażnienia przełyku takich jak utrudnienie połykania, ból podczas połykania, ból zamostkowy, pojawienie się lub nasilenie zgagi (patrz punkt 4.8).

Należy przypuszczać, że ryzyko ciężkich działań niepożądanych dotyczących przełyku wydaje się większe u pacjentów przyjmujących alendronian niezgodnie z zaleceniami i (lub) kontynuujących przyjmowanie produktu leczniczego pomimo wystąpienia objawów wskazujących na podrażnienie przełyku. Bardzo ważne jest, aby pacjent otrzymał i całkowicie zrozumiał informacje dotyczące dawkowania (patrz punkt 4.2). Pacjentów należy poinformować, że ryzyko wystąpienia zaburzeń przełyku zwiększa się, gdy nie będą przestrzegać podanych zaleceń.

W licznych badaniach klinicznych nie stwierdzano zwiększonego ryzyka, jednak opisano rzadkie przypadki (po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek) choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, czasami ciężko przebiegających z powikłaniami (patrz punkt 4.8).

Martwica kości żuchwy

U pacjentów z rozpoznaniem raka, otrzymujących leczenie wg. schematów obejmujących bisfosfoniany, podawane głównie drogą dożylną, opisywano martwicę kości żuchwy, związaną na ogół z ekstrakcją zęba i (lub) miejscowym zakażeniem (w tym zapaleniem kości i szpiku kostnego). Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię i kortykosteroidy. Martwicę kości żuchwy opisywano także u pacjentów z osteoporozą leczonych doustnymi bisfosfonianami.

Oceniając ryzyko rozwoju martwicy kości szczęki u poszczególnych pacjentów, należy wziąć pod uwagę następujące czynniki ryzyka:

- siłę działania leku z grupy bisfosfonianów (największa w przypadku kwasu zoledronowego), drogę podania (patrz wyżej) oraz dawkę skumulowaną;
- chorobę nowotworową, chemioterapię, radioterapię, przyjmowanie kortykosteroidów, inhibitorów angiogenezy, palenie tytoniu;
- choroby jamy ustnej i zębów w wywiadzie, niski poziom higieny jamy ustnej, choroby przyzębia, inwazyjne zabiegi stomatologiczne oraz źle dopasowane protezy dentystyczne.

Przed leczeniem doustnymi bisfosfonianami, u pacjentów ze złym stanem uzębienia należy rozważyć badanie stomatologiczne z odpowiednimi zabiegami zapobiegawczymi.

Podczas leczenia pacjenci powinni w miarę możliwości unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. U chorych, u których w okresie leczenia bisfosfonianami wystąpiła martwica kości żuchwy zabiegi dentystyczne mogą pogorszyć stan zdrowia. U chorych wymagających zabiegów dentystycznych brak jest danych wskazujących, czy przerwanie leczenia bisfosfonianami zmniejsza ryzyko nekrozy kości żuchwy.

Plan terapii każdego chorego powinien zależeć od indywidualnej oceny lekarza opartej na ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

W trakcie leczenia bisfosfonianami wszystkich pacjentów należy zachęcać do utrzymywania właściwej higieny jamy ustnej, zgłaszania się na rutynowe przeglądy do dentysty oraz informowania o wszelkich objawach dotyczących jamy ustnej, takich jak ruchomy ząb, ból czy obrzęk.

Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

Podczas stosowania bisfosfonianów notowano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego, głównie związaną z długotrwałym leczeniem. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie steroidów i chemioterapii i (lub) czynniki ryzyka

miejsce, takie jak zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy związane z uchem, takie jak ból lub wysięk lub przewlekłe zakażenia ucha.

Bóle kości i stawów

Bóle kości, stawów i (lub) mięśni obserwowano u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu objawy te rzadko były ciężkie i (lub) powodujące niesprawność pacjenta (patrz punkt 4.8). Pierwsze objawy mogą pojawić się w pierwszym dniu leczenia i (lub) po wielu miesiącach od rozpoczęcia leczenia. U większości pacjentów objawy ustąpiły 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.

Reakcje skórne

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych, w tym zespół Stevensa-Johnsona i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka.

Pominięcie dawki

Jeśli pacjenci zapomną przyjąć jedną tabletkę produktu leczniczego Alendrogen należy ich poinformować, aby przyjęli tabletkę następnego dnia rano. Pacjentom nie wolno przyjmować dwóch tabletek tego samego dnia, lecz powinni kontynuować przyjmowanie jednej tabletki jeden raz w tygodniu w wybranym przez nich dniu.

Zaburzenia czynności nerek

Alendronianu nie należy stosować u pacjentów z niewydolnością nerek z klirensiem kreatyniny < 35 ml/minutę (patrz punkt 4.2).

Metabolizm kości i składników mineralnych

Należy rozważyć inne przyczyny osteoporozy oprócz niedoboru estrogenów i wieku.

Hipokalcemię należy wyrównać przed rozpoczęciem leczenia alendronianem (patrz punkt 4.3). Powinny również być skutecznie leczone inne zaburzenia gospodarki mineralnej (np. niedobór witaminy D i niedoczynność przytarczyc), przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym. U pacjentów z takimi zaburzeniami należy podczas leczenia produktem leczniczym Alendrogen kontrolować stężenie wapnia w surowicy oraz objawy hipokalcemii.

Z powodu pozytywnego wpływu alendronianu na gęstość mineralną kości, podczas leczenia może wystąpić niewielkie, bezobjawowe zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy, zwłaszcza

u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami, ponieważ u tych pacjentów może wystąpić zmniejszenie wchłaniania wapnia.

Jednakże rzadko donoszono o objawowej hipokalcemii. Niektóre przypadki były ciężkie i występowały u pacjentów, u których stwierdzono współistniejące czynniki predysponujące (np. niedoczynność przytarczyc, niedobór witaminy D lub zaburzenia wchłaniania wapnia). Dlatego szczególnie ważne jest zapewnienie dostatecznego spożycia wapnia i witaminy D u pacjentów przyjmujących glukokortykoidy.

Substancje pomocnicze

Produkt Alendrogen zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stosowane jednocześnie pokarmy i napoje (w tym woda mineralna), suplementy wapnia, leki zobojętniające sok żołądkowy oraz niektóre leki doustne mogą zaburzać wchłanianie alendronianu. Dlatego pacjenci muszą odczekać co najmniej pół godziny po przyjęciu alendronianu zanim zastosują inne leki doustne (patrz punkt 4.2 oraz punkt 5.2).

Nie oczekuje się żadnych innych klinicznie istotnych interakcji z innymi produktami leczniczymi. Kilka pacjentek otrzymywało podczas badań klinicznych estrogeny (dopochwowo, przezskórnie lub doustnie) jednocześnie z alendronianem. Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych spowodowanych leczeniem skojarzonym.

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

Chociaż nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji, alendronian był w badaniach klinicznych stosowany jednocześnie z wieloma często stosowanymi produktami leczniczymi, z którymi nie stwierdzono występowania klinicznych interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Alendronianu nie należy stosować podczas ciąży. Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania alendronianu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Alendronian podany ciężarnym samicom szczura powodował związane z hipokalcemią zaburzenia porodu (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy alendronian/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/dzieci. Alendronianu nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

Bisfosfoniany wbudowywane są do macierzy kostnej, z której stopniowo uwalniają się przez lata. Ilość bisfosfonianów wbudowanych w tkankę kostną osoby dorosłej, a zatem ilość, jaka może zostać uwolniona z powrotem do krwioobiegu, ściśle wiąże się z wielkością dawki oraz czasem stosowania leku (patrz punkt 5.2). Brak jest danych dotyczących zagrożenia dla płodu ludzkiego. Teoretycznie istnieje jednak ryzyko uszkodzenia płodu, zwłaszcza układu kostnego, jeśli kobieta zajdzie w ciążę po zakończeniu kuracji bisfosfonianami. Nie badano wpływu takich zmiennych, jak czas od odstawienia

bisfosfonianów do zapłodnienia, zastosowanie konkretnych bisfosfonianów czy droga podania (dożylnie lub doustnie), na ryzyko dla płodu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Alendronian nie ma bezpośredniego wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów mogą występować pewne działania niepożądane (na przykład niewyraźne widzenie, zawroty głowy oraz silne bóle kości, mięśni lub stawów (patrz punkt 4.8)), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W rocznym badaniu przeprowadzonym u kobiet z osteoporozą po menopauzie ogólny profil bezpieczeństwa dla alendronianu sodu w dawce 70 mg do stosowania raz na tydzień (n=519) był równoważny profilowi bezpieczeństwa alendronianu 10 mg na dobę (n=370).

W dwóch badaniach trzyletnich o identycznym modelu wśród kobiet po menopauzie (alendronian 10 mg; n=196, placebo: N=397), ogólny profil bezpieczeństwa dla alendronianu 10 mg na dobę i placebo był taki sam.

Działania niepożądane opisane przez badaczy jako możliwe, prawdopodobne lub na pewno związane ze stosowaniem produktu leczniczego zostały przedstawione w poniższej tabeli, jeśli częstość ich występowania wynosiła $\geq 1\%$ w jednej z grup leczonych w badaniu rocznym oraz jeśli częstość ich występowania w jednym z badań trzyletnich wynosiła $\geq 1\%$ u pacjentów leczonych alendronianem w dawce 10 mg raz na dobę i większa niż w grupie otrzymującej placebo.

| | Badanie roczne | | Badanie trzyletnie | |
|--|---|--|--|----------------------|
| | Alendronian 70 mg raz na tydzień (n=519) % | Alendronian 10 mg raz na dobę (n=370) % | Alendronian 10 mg raz 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 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 |
| Choroba wrzodowa żołądka | 0,0 | 1,1 | 0,0 | 0,0 |
| Owrzodzenie przełyku | 0,0 | 0,0 | 1,5 | 0,0 |
| Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej | | | | |
| Ból mięśniowo- | 2,9 | 3,2 | 4,1 | 2,5 |

| | | | | |
|--------------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| szkieletowy (kości, mięśni i stawów) | | | | |
| Kurcze mięśni | 0,2 | 1,1 | 0,0 | 1,0 |
| Zaburzenia neurologiczne | | | | |
| Bóle głowy | 0,4 | 0,3 | 2,6 | 1,5 |

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Częstość została przedstawiona jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/10$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość | Działanie niepożądane |
|--|-----------------|--|
| Zaburzenia układu immunologicznego: | Rzadko | reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: | Rzadko | objawowa hipokalcemia, często związana z czynnikami predysponującymi.§ |
| Zaburzenia układu nerwowego: | Często | ból głowy, zawroty głowy† |
| | Niezbyt często | zaburzenia smaku† |
| Zaburzenia oka: | Niezbyt często | zapalenie struktur oka (zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki lub zapalenie nadtwardówki) |
| Zaburzenia ucha i błędnika: | Często | zawroty głowy† |
| Zaburzenia żołądka i jelit: | Często | ból brzucha, niestrawność, zaparcia, biegunka, wzdęcia z oddawaniem gazów, owrzodzenie przełyku*, zaburzenia połykania*, wzdęcia, zarzucanie treści żołądkowej 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*, perforacje, wrzody i krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego§ |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: | Często | łysienie†, świąd† |
| | Niezbyt często | wysypka, rumień |
| | Rzadko | wysypka z nadwrażliwością na światło, ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka† |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: | Bardzo często | bóle mięśniowo-szkieletowe (kości, mięśni lub stawów), czasami o ciężkim nasileniu†§ |

| | | |
|--|----------------|--|
| | Często | Często: obrzęk stawów† |
| | Rzadko | martwica kości szczęki‡§; podkrętarzowe złamania trzonu kości udowej (działania niepożądane charakterystyczne dla klasy bisfosfonianów)⊥ |
| | Bardzo rzadko | martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów). |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: | Często | osłabienie†, obrzęki obwodowe† |
| | Niezbyt często | przemijające objawy jak w reakcji ostrej fazy (ból mięśniowy, złe samopoczucie i rzadko gorączka) są zazwyczaj związane z początkiem leczenia† |

§Patrz punkt 4.4

†Częstość obserwowana w badaniach klinicznych była zbliżona w grupie placebo i w grupie przyjmującej lek.

*Patrz punkty 4.2 i 4.4

‡To działanie niepożądane stwierdzono na podstawie obserwacji w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. Rzadkie występowanie działania oszacowano w oparciu o wyniki stosownych badań klinicznych.

⊥Zaobserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie może spowodować hipokalcemię, hipofosfatemię oraz objawy dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego, takie jak zaburzenia żołądkowe, zgaga, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka lub choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy.

Postępowanie

Nie ma specyficznych informacji dotyczących leczenia przedawkowania alendronianu. Należy podawać mleko lub leki zobojętniające sok żołądkowy w celu związania alendronianu. Z powodu ryzyka podrażnienia błony śluzowej przełyku nie należy wywoływać wymiotów, a pacjent powinien pozostawać w pozycji pionowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Bisfosfoniary stosowane w leczeniu chorób kości. Kod ATC: M 05 BA 04.

Mechanizm działania

Substancja czynna produktu leczniczego Alendrogen, alendronian sodu trójwodny, jest bisfosfoniarem, który hamuje osteoklastyczną resorpcję kości, bez bezpośredniego wpływu na proces tworzenia kości. Badania przedkliniczne wykazały, że alendronian znajduje się głównie w miejscach aktywnej resorpcji kości. Zahamowana jest aktywność osteoklastów, ale ich tworzenie i wiązanie pozostają niezmienione. Tkanka kostna wytwarzana podczas leczenia alendronianem ma prawidłową budowę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie osteoporozy po menopauzie:

Osteoporoza jest określana na podstawie BMD (gęstość mineralna kości) kręgosłupa lub szyjki kości udowej jako 2,5 (SD) odchylenia standardowego dla zdrowej populacji ludzi młodych lub przebytego złamania kości z powodu jej kruchości niezależnie od BMD.

Równoważność lecznicza alendronianu w dawce 70 mg raz na tydzień (n=519) i alendronianu w dawce 10 mg na dobę (n=370) została wykazana w rocznym wielośrodkowym badaniu kobiet po menopauzie z osteoporozą. Średnie zwiększenie BMD kręgosłupa w stosunku do wartości początkowej wynosi po upływie roku 5,1% (95% CI: 4,8; 5,4%) w grupie 70 mg oraz 5,4% (95% CI: 5,0; 5,8%) w grupie 10 mg. Średnie zwiększenie BMD w grupach leczonych dawką 70 mg raz w tygodniu i 10 mg raz na dobę wynosiło odpowiednio 2,3% i 2,9% w szyjce kości udowej oraz 2,9% i 3,1% w całej kości biodrowej. Obie leczone grupy miały także zbliżone zwiększenie BMD w innych strukturach kośćca.

Wpływ alendronianu na BMD i częstość występowania złamań u kobiet po menopauzie był badany w dwóch wstępnych badaniach skuteczności, o jednakowym schemacie (n=994) oraz w badaniu "Fracture Intervention Trial" (FIT: n=6459).

Po trzech latach leczenia alendronianem w dawce 10 mg na dobę we wstępnych badaniach skuteczności, średnie zwiększenie gęstości mineralnej kości (ang: BMD) wynosiło 8,8%; 5,9% i 7,8% odpowiednio dla kręgow, szyjki kości udowej oraz krętarza w porównaniu z placebo. Dla całego kośćca wartość BMD była również znacznie zwiększona. Wśród pacjentów leczonych alendronianem, o 48% zmniejszyło się występowanie jednego lub większej liczby złamań kręgow (alendronian 3,2% wobec placebo 6,2%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Podczas dwuletnich badań stanowiących rozszerzenie tych badań obserwowano ciągle zwiększenie BMD kręgosłupa i krętarza; BMD szyjki kości udowej i BMD całego kośćca były utrzymane.

Badanie FIT składało się z dwóch badań kontrolowanych placebo z alendronianem (5 mg na dobę przez dwa lata i 10 mg na dobę przez następny rok lub dwa lata) z kontrolą placebo:

- **FIT 1:** Trzyletnie badanie z udziałem 2027 pacjentek z przebyłym co najmniej jednym złamaniem (kompresyjnym) kręgow przed rozpoczęciem badania. W tym badaniu alendronian podawany raz na dobę zmniejszał częstość występowania ≥ 1 nowych złamań kręgow o 47% (alendronian 7,9% w porównaniu z placebo 15,0%). Ponadto wykazano statystycznie istotne zmniejszenie częstości występowania złamań szyjki kości udowej (1,1% w stosunku do 2,2%, zmniejszenie o 51%).

- **FIT 2:** Czteroletnie badanie z udziałem 4432 pacjentek z małą masą kostną, lecz bez złamań kręgow przed rozpoczęciem badania. Analiza podgrupy kobiet z osteoporozą (37% całkowitej populacji, spełniającej kryteria definicji podanej powyżej) wykazała znaczącą różnicę częstości

występowania złamań szyjki kości udowej (alendronian 1,0% w porównaniu z placebo 2,2%, zmniejszenie o 56%) oraz częstości występowania ≥ 1 złamań kręgow (2,9% w stosunku do 5,8%, zmniejszenie o 50%).

Wyniki badań laboratoryjnych

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

Dzieci i młodzież

Alendronian sodu był badany u niewielkiej ilości pacjentów poniżej 18 roku życia z wrodzoną łamliwością kości. Wyniki były niewystarczające do określenia skuteczności leczenia alendronianem sodu u tych pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

W porównaniu z referencyjną dawką dożylną, dostępność biologiczna alendronianu podanego doustnie wynosiła 0,64% u kobiet w zakresie dawek od 5 do 70 mg podawanych po nocnej przerwie w posiłkach i na dwie godziny przed spożyciem standardowego śniadania. Dostępność biologiczna zmniejszała się do około 0,46% i 0,39% gdy alendronian był podawany godzinę lub pół godziny przed standardowym śniadaniem. W badaniach dotyczących osteoporozy alendronian był skuteczny po podawaniu co najmniej 30 minut przed spożyciem pierwszego posiłku lub pierwszego napoju w ciągu dnia.

Dostępność biologiczna była nieznaczna niezależnie od tego czy alendronian był przyjmowany jednocześnie czy do dwóch godzin po standardowym śniadaniu. Kawa i sok pomarańczowy zmniejszają dostępność biologiczną o około 60%.

U zdrowych ochotników prednizon przyjmowany doustnie (20 mg trzy razy na dobę przez pięć dni) nie zmieniał znacząco dostępności biologicznej alendronianu (średni wzrost o 20-44%).

Dystrybucja

Badania u szczurów wykazały, że alendronian ulega przemijającemu rozmieszczeniu w tkankach miękkich po podaniu w dawce 1 mg/kg, jednak ulega szybkiej redystrybucji do kośćca oraz wydalaniu w moczu. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarym, z wyłączeniem kości, wynosi u ludzi co najmniej 28 litrów. Stężenia produktu leczniczego w osoczu po podaniu doustnym dawek leczniczych znajdują się poniżej granicy wykrywalności (< 5 ng/ml). Stopień wiązania z białkami osocza u ludzi wynosi około 78%.

Metabolizm

Brak danych dotyczących metabolizmu alendronianu u ludzi lub u zwierząt.

Wydalenie

Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki alendronianu znakowanego izotopem węgla [^{14}C], około 50% izotopu uległo wydalaniu w moczu w ciągu 72 godzin. W kale nie ma radioaktywności promieniotwórczej lub jest ona bardzo mała. Klirens nerkowy wynosił 71 ml/minutę po podaniu pojedynczej dawki 10 mg dożylnie, zaś klirens ogólnoustrojowy nie był większy niż 200 ml/min. Stężenie w osoczu zmniejszyło się o ponad 95% w ciągu 6 godzin od dożylnego podania. Na podstawie powolnego uwalniania alendronianu z kośćca szacuje się, że okres półtrwania wynosi u ludzi > 10 lat. U szczurów alendronian nie jest wydalany za pośrednictwem układu przenośników kwasów i zasad w nerkach i dlatego nie należy oczekiwać zaburzeń w wydalaniu innych leków przy udziale tych układów przenośnikowych u ludzi.

Zaburzenia czynności nerek

Badania przedkliniczne wykazują, że produkt leczniczy, nie związany w kościach ulega szybkiemu wydalaniu w moczu. Po długotrwałym dożylnym podawaniu skumulowanym dawkom do 35 mg/kg u zwierząt nie wykazano wysycenia wychwytu produktu leczniczego przez tkankę kostną. Podobnie jak u zwierząt jest prawdopodobne, że wydalanie alendronianu u ludzi przez nerki będzie zmniejszone u pacjentów z niewydolnością nerek. Jednak brak danych klinicznych na ten temat. Dlatego też występuje zwiększona kumulacja alendronianu w tkance kostnej u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania u szczurów wykazały, że podawanie alendronianu w okresie ciąży może podczas porodu powodować dystocję, co jest związane z hipokalcemią. Badania wykazały, że u szczurów otrzymujących duże dawki produktu leczniczego stwierdza się zwiększoną częstość nieprawidłowego tworzenia kości u płodu. Znaczenie kliniczne u ludzi tej obserwacji nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zielone, nieprzezroczyste blistry z folii PVC/Aluminium zawierające 4, 8 lub 12 tabletek.

Polipropylenowy pojemnik z polietylenowym zamknięciem i opcjonalnie z polietylenowym wypełnieniem pustej przestrzeni zawierający 4, 8, 12 lub 100 (opakowanie dozujące) tabletek.

Nie wszystkie opakowania znajdują się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12476 - 70 mg

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

Data pierwszego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: 12/10/2006
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14/02/2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/2019