
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OSTENIL 70, 70 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki zawiera 70 mg kwasu alendronowego (*Acidum alendronicum*) w postaci alendronianu sodu trójwodnego 91,35 mg.

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna 149,15 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wskazaniem do stosowania alendronianu jest leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie, w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgow i szyjki kości udowej oraz leczenie mężczyzn chorych na osteoporozę, w celu zmniejszenia ryzyka złamań w obrębie kręgow i szyjki kości udowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W osteoporozie u kobiet po menopauzie zalecaną dawką jest 70 mg (1 tabletki) raz na tydzień. Należy wybrać jeden dzień w tygodniu i zawsze stosować lek w tym samym dniu tygodnia.

W celu zapewnienia odpowiedniego wchłaniania alendronianu Ostenil 70 należy stosować doustnie, pół godziny przed pierwszym posiłkiem, napojem lub przyjęciem innych leków, popijając pełną szklanką przegotowanej wody. Inne napoje (także woda mineralna), żywność i leki mogą zmniejszać wchłanianie produktu (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

Aby ułatwić przejście tabletki do żołądka i zmniejszyć możliwość wystąpienia miejscowych podrażnień w przełyku oraz innych działań niepożądanych należy:

- 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 Ostenilu 70, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii
- Ostenil 70 należy przyjąć rano, po wstaniu z łóżka i popić pełną szklanką przegotowanej wody (nie mniej niż 200 ml)
- nie wolno tabletki, rozgryzać, żuć lub dopuścić do jej rozpuszczenia w ustach ze względu ze względu na ryzyko wystąpienia owrzodzeń błony śluzowej jamy ustnej i gardła.
- pacjenci nie powinni się kłaść przez co najmniej 30 minut po zastosowaniu produktu leczniczego Ostenil 70
- po połknięciu tabletki pacjent nie powinien kłaść się aż do przyjęcia pierwszego posiłku, który powinien spożyć nie wcześniej niż 30 minut po połknięciu tabletki
- produktu leczniczego Ostenil 70 nie należy stosować przed położeniem się do snu lub przed rannym wstaniem z łóżka.
- w przypadku nasilenia się trudności lub bólu podczas połykania, bólu w klatce piersiowej, wystąpienia zgagi lub nasilenia się jej objawów należy przerwać stosowanie leku Ostenil i

natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pacjenci powinni otrzymywać uzupełniające preparaty wapnia oraz witaminy D jeśli ich zawartość w diecie jest niewystarczająca.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

W badaniach klinicznych nie stwierdzono różnic dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania alendronianu związanych z wiekiem. Nie ma więc konieczności zmiany dawkowania alendronianu u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów, u których wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ang. GFR) jest większy niż 35 ml/min. Ze względu na brak danych klinicznych, nie zaleca się stosowania alendronianu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u których wskaźnik GFR jest mniejszy niż 35 ml/min.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

Należy poinformować pacjentów, że w przypadku pominięcia dawki leku należy przyjąć ją następnego dnia rano. Nie należy stosować dawki podwójnej produktu tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy powrócić do schematu dawkowania produktu leczniczego Ostenil 70 i przyjąć tylko jedną dawkę leku.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania u osób z osteoporozą wywołaną stosowaniem glikokortykosteroidów.

Stosowanie u dzieci:

Alendronian sodu nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 18 lat ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w leczeniu osteoporozy u dzieci (patrz także punkt 5.1).

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na alendronian lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład produktu leczniczego
- zmiany w obrębie przełyku oraz inne czynniki które powodują opóźnienie jego opróżniania takie jak: zwężenia, owrzodzenia, skurcz wpustu żołądka
- niemożność utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej przez co najmniej 30 minut
- hipokalcemia
- patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Alendronian może powodować miejscowe podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego. Ze względu na ryzyko zaostrzenia choroby podstawowej, należy zachować ostrożność podając alendronian pacjentom z czynnymi chorobami górnego odcinka przewodu pokarmowego, takimi jak trudności w połykaniu, choroba przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka i (lub) dwunastnicy lub choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy a także pacjentom, którzy niedawno (w ciągu ostatniego roku) przebyli ciężkie choroby przewodu pokarmowego takie jak choroba wrzodowa żołądka, czynne krwawienie z przewodu pokarmowego lub przeszli zabieg chirurgiczny w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego, z wyjątkiem plastyki odźwiernika (patrz punkt 4.3. Przeciwwskazania).

U pacjentów, u których stwierdzono przełyk Barretta lekarz powinien rozważyć korzyści i możliwe ryzyko z zastosowania alendronianu na podstawie indywidualnej oceny pacjenta.

U osób przyjmujących alendronian opisywano objawy niepożądane w obrębie przełyku, takie jak: zapalenie, owrzodzenia i nadżerki, rzadko prowadzące do zwężenia przełyku. Niektóre z działań niepożądanych miały ciężki przebieg i powodowały konieczność hospitalizacji pacjentów. Lekarz powinien zwracać szczególną uwagę na jakiegokolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe możliwych zmian w przełyku. Pacjentów należy poinformować o konieczności przerwania leczenia alendronianem i zgłoszenia się do lekarza, w przypadku wystąpienia objawów podrażnienia przełyku takich jak dysfagia, ból podczas połykania lub ból zamostkowy, wystąpienie lub nasilenie się zgagi.

Ryzyko ciężkich działań niepożądanych w obrębie przełyku wydaje się większe u pacjentów, którzy nie stosują alendronianu zgodnie z zaleceniami i (lub) przyjmują go nadal mimo występowania objawów wskazujących na podrażnienie przełyku. Pacjent powinien otrzymać wszystkie zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego, tak by je zrozumiał (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podania). Należy poinformować pacjenta, że nieprzestrzeganie zaleceń może zwiększać ryzyko występowania zaburzeń w obrębie przełyku.

Podczas przeprowadzonych badań klinicznych nie stwierdzono zwiększonego ryzyka występowania choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, jednakże po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano rzadkie przypadki choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, niektóre o ciężkim przebiegu z powikłaniami. Nie można wykluczyć związku przyczynowego ze stosowaniem produktu.

U pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 35 ml/min) nie zaleca się podawania produktu leczniczego (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podania).

Należy uwzględnić także inne, poza niedoborem estrogenów i procesem starzenia się, przyczyny osteoporozy (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podania).

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

Ze względu na pozytywny wpływ alendronianu na zwiększenie mineralizacji kości, może wystąpić zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy, szczególnie u pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy, u których wchłanianie wapnia może być zmniejszona. Zmiany te są zazwyczaj niewielkie i bezobjawowe. Jednakże rzadko opisywano objawową hipokalcemię, niekiedy o ciężkim przebiegu, występującą często u pacjentów z czynnikami predysponującymi (np. z niedoczynnością przytarczyc, niedoborem witaminy D oraz zaburzeniami wchłaniania wapnia).

Dlatego szczególnie ważne jest zapewnienie odpowiedniej podaży wapnia i witaminy D pacjentom stosującym glikokortykosteroidy.

Donoszono o przypadkach martwicy kości żuchwy, związanych zazwyczaj z ekstrakcją zęba i (lub) miejscowym zakażeniem (w tym zapaleniem kości i szpiku) u pacjentów z rozpoznaniem raka, którzy poddawani byli intensywnemu leczeniu, w tym dożylnie podawanymi bisfosfonianami. Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię i kortykosteroidy. O przypadkach martwicy kości żuchwy donoszono również w przypadku 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, 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 rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami należy rozważyć przeprowadzenie badania stomatologicznego z zastosowaniem odpowiedniego leczenia zapobiegawczego u pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka (np. rak, chemioterapia, radioterapia, terapia kortykosteroidami, nieodpowiednia higiena jamy ustnej, palenie tytoniu).

Tacy pacjenci powinni w trakcie leczenia produktem leczniczym Ostenil 70 unikać, o ile to możliwe, inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. U pacjentów, u których rozwinęła się martwica kości zuchwy podczas leczenia bisfosfonianami, zabieg stomatologiczny może pogorszyć objawy. Pacjenci wymagający leczenia stomatologicznego – nie są dostępne dane wskazujące na to, aby przerwanie leczenia bisfosfonianami zmniejszyło ryzyko martwicy kości zuchwy.

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.

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

Kliniczna ocena lekarza prowadzącego powinna stanowić podstawę ustalenia sposobu leczenia konkretnego pacjenta w oparciu o ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

Produktu leczniczego nie należy podawać dzieciom ze względu na brak danych dotyczących stosowania alendronianu sodu u dzieci.

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.

Pacjenci powinni być poinstruowani, że jeżeli zapomną zażyć dawki Ostenil, powinni zażyć jedną tabletkę rano, po przypomnieniu sobie tego faktu.

Nie powinni stosować dwóch tabletek tego samego dnia, ale powrócić do stosowania jednej tabletki jeden raz w tygodniu, jak ustalono wcześniej.

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

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Podczas stosowania bisfosfonianów zgłaszano 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 miejscowe, 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, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Prawdopodobne jest, że jednocześnie z alendronianem przyjmowane pokarmy i napoje (zwłaszcza zawierające kofeinę i woda mineralna), leki zobojętniające sok żołądkowy oraz suplementy wapnia zmniejszają wchłanianie i skuteczność alendronianu. Z tego względu, po zażyciu alendronianu pacjent powinien dopiero po co najmniej 30 minutach przyjąć inny lek podawany doustnie (patrz punkty 4.2 Dawkowanie i sposób podawania i 5.2 Właściwości farmakokinetyczne).

Alendronian wykazuje duże powinowactwo do wapnia i innych dwu- i trójwartościowych kationów – wiązanie z nimi powoduje zmniejszenie wchłaniania i skuteczności leku.

Jednoczesne zastosowanie alendronianu z kwasem acetylosalicylowym i innymi salicylanami (w tym również mesalazyną i benorylatem) zwiększa prawdopodobieństwo uszkodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego, zwłaszcza wystąpienia owrzodzenia żołądka.

Równoczesne stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (leki zawierające estrogen lub będące połączeniem estrogenu z pochodnymi progesteronu) i alendronianu zostało ocenione w dwóch badaniach klinicznych, trwających 1 rok oraz 2 lata, przeprowadzonych w grupie kobiet z osteoporozą, po okresie menopauzy. Zaobserwowano znaczne zwiększenie masy kostnej i jednocześnie zmniejszenie obrotu metabolicznego w kościach w porównaniu z monoterapią obu sposobów leczenia. Stwierdzono także, że bezpieczeństwo i tolerancja jednoczesnego stosowania tych terapii są porównywalne z monoterapią (patrz punkt 4.8 Dawkowanie i sposób podawania i 5.2 Właściwości farmakokinetyczne).

Na podstawie oceny wpływu alendronianu sodu na wiązanie z białkami, wydzielanie nerkowe i metabolizm innych leków (patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne) nie są spodziewane inne interakcje o znaczeniu klinicznym.

Nie należy spodziewać się klinicznie znaczących interakcji z innymi lekami. Podczas badań klinicznych kilka pacjentek otrzymywało estrogen jednocześnie z alendronianem. Nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych związanych z leczeniem skojarzonym.

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

Nie przeprowadzono swoistych badań dotyczących interakcji, ale w badaniach klinicznych w których podawano alendronian jednocześnie z wieloma często przepisywanymi lekami, nie obserwowano niekorzystnych klinicznie interakcji.

4.6 Wpływ na ciążę i laktację

Ciąża

Alendronianu nie należy stosować w ciąży. Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania alendronianu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie działanie szkodliwe na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu lub rozwój po urodzeniu. Alendronian podawany ciężarnym samicom szczura spowodował utrudnienia podczas porodu związane z hipokalcemią (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy alendronian jest wydzielany z mlekiem kobiet karmiących. Alendronianu nie należy stosować u kobiet karmiących piersią

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność, prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługę urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednakże niektóre działania niepożądane wywołane przez Ostenil 70 mogą wpływać na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Indywidualna reakcja pacjenta na Ostenil 70 może być różna (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane).

4.8 Działania niepożądane

W badaniu trwającym jeden rok, z udziałem kobiet w okresie pomenopauzalnym, z osteoporozą stwierdzono podobny całkowity profil bezpieczeństwa dla tabletek alendronianu stosowanych raz w tygodniu (n=519) i alendronianu stosowanego w dawce 10 mg raz na dobę (n=370).

W dwóch, trwających 3 lata, identycznie zaplanowanych badaniach prowadzonych z udziałem kobiet po menopauzie (alendronian 10 mg: n=196; placebo: n=397), ogólny profil bezpieczeństwa stosowania alendronianu w dawce 10 mg na dobę i placebo był podobny.

Poniżej wymienione działania niepożądane zostały zgłoszone przez badaczy jako możliwe, prawdopodobne lub na pewno związane z przyjmowaniem produktu leczniczego i wystąpiły u $\geq 1\%$ pacjentów którejkolwiek grupy badanej w badaniu trwającym 1 rok lub u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych alendronianem w dawce 10 mg/dobę oraz z częstością występowania większą niż u pacjentów otrzymujących placebo w trzyletnich badaniach.

	Badania trwające 1 rok		Badania trwające trzy lata	
	<i>Alendronian raz na tydzień (n=519) %</i>	<i>Alendronian 10 mg/dobę (n=370) %</i>	<i>Alendronian 10 mg/dobę (n=196) %</i>	<i>Placebo (n=397) %</i>
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>				
Bóle brzucha	3,7	3,0	6,6	4,8
Dyspepsja (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 brzucha	1,0	1,4	1,0	0,8
Zaparcia	0,8	1,6	3,1	1,8
Biegunki	0,6	0,5	3,1	1,8
Dysfagia	0,4	0,5	1,0	0,0
Oddawanie gazów	0,4	1,6	2,6	0,5
Zapalenie błony śluzowej żołądka	0,2	1,1	0,5	1,3
Choroba wrzodowa żołądka	0,0	1,1	0,0	0,0
Owrzodzenie przełyku	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe</i>				
Bóle mięśniowo-szkieletowe (Kości, mięśni lub stawów)	2,9	3,2	4,1	2,5
Kurcze mięśni	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>				
Ból głowy	0,4	0,3	2,6	1,5

Następujące działania niepożądane odnotowano w badaniach klinicznych i (lub) w badaniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstości występowania określono jako występujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Zaburzenia układu immunologicznego:	
<i>Rzadko:</i>	reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia układu nerwowego:	
<i>Często:</i>	ból głowy, zawroty głowy†
<i>Niezbyt często</i>	zaburzenia smaku
Zaburzenia oka:	
<i>Niezbyt często</i>	zapalenie struktur oka (zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki lub zapalenie nadtwardówki)
Zaburzenia ucha i błędnika:	
<i>Często</i>	zawroty głowy†
<i>Bardzo rzadko</i>	<u>martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów).</u>
Zaburzenia żołądka i jelit:	
<i>Często</i>	ból brzucha, niestrawność, zaparcia, biegunka, wzdęcia z oddawaniem gazów, owrzodzenie przełyku*, zaburzenia połykania*, wzdęcia, zrzucanie treści żołądkowej do przełyku
<i>Niezbyt często</i>	nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie przełyku*, nadżerki przełyku*, smoliste stolce†
<i>Rzadko</i>	zwężenie przełyku*, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła*, perforacje, wrzody i krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego§
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	
<i>Często</i>	łysienie†, świąd†
<i>Niezbyt często</i>	wysypka, rumień
<i>Rzadko</i>	wysypka z nadwrażliwością na światło, ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczno-rozplywna martwica naskórka‡
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	
<i>Bardzo często:</i>	bóle mięśniowo-szkieletowe (kości, mięśni lub stawów), czasami o ciężkim nasileniu†§
<i>Często</i>	obrzęk stawów†
<i>Rare</i>	martwica kości szczęki‡§; złamania przeciążeniowe bliższego odcinka trzonu kości udowej ⊥
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	
<i>Rzadko</i>	objawowa hipokalcemia, często związana z czynnikami predysponującymi.§
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‡
<p>§Patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania ‡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.</p> <p>⊥ zidentyfikowane wprowadzeniu leku do obrotu.</p>	

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 bezpośrednio do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Po doustnym zażyciu zbyt dużej dawki alendronianu może wystąpić hipokalcemia, hipofosfatemia i objawy niepożądane dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego, takie jak niestrawność, zgaga, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka lub choroba wrzodowa żołądka.

Brak szczegółowych danych dotyczących przypadków przedawkowania alendronianu. W celu związania wolnego alendronianu należy podać mleko lub leki zobojętniające. Ze względu na ryzyko podrażnienia przełyku nie należy wywoływać wymiotów, a pacjent powinien pozostawać w pozycji pionowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki mające wpływ na strukturę i mineralizację kości, bisfosfoniany
Kod ATC: M 05 BA 04.

Bisfosfoniany są syntetycznymi analogami pirofosforanów wiążącymi się ze znajdującym się w kościach hydroksyapatytem. Alendronian jest aminobisfosfonianem działającym jako silny, swoisty inhibitor resorpcji tkanki kostnej powodowanej przez osteoklasty. Alendronian, jak wykazały badania na zwierzętach, preferencyjnie umiejscawia się w ogniskach resorpcji tkanki kostnej, zwłaszcza pod osteoklastami i hamuje osteoklastyczną resorpcję kości z jednoczesnym brakiem bezpośredniego wpływu na proces ich tworzenia. Prowadzi to do stopniowego przyrostu masy kostnej. Podczas kontaktu z alendronianem następuje tworzenie normalnej tkanki kostnej z wbudowaniem leku w macierz kości, w której jest on farmakologicznie nieaktywny.

W badaniu wielośrodkiem trwającym rok, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u kobiet z osteoporozą po menopauzie, wykazano równoważność terapeutyczną alendronianu sodu podawanego raz w tygodniu w dawce 70 mg (n=519) i alendronianu sodu podawanego raz na dobę

w dawce 10 mg (n=370). W pierwotnej analizie uczestników badania, po roku leczenia, średnie zwiększenie BMD (gęstości mineralnej kości) kręgosłupa lędźwiowego wyniosło 5,1% (4,8%-5,4%; przedział ufności 95% CI) w grupie stosującej alendronian w dawce 70 mg raz na tydzień (n=440) i 5,4% (5,0% - 5,85; przedział ufności 95% CI) w grupie stosującej alendronian w dawce 10 mg raz na dobę (n=330). Także zwiększenie BMD w innych lokalizacjach było podobne w obu leczonych grupach.

Osteoporoza u kobiet po menopauzie

Osteoporoza jest definiowana jako choroba, w której gęstość mineralna kości (BMD) mierzona w kręgach lub w szyjce kości udowej zmniejsza się o 2,5 SD w odniesieniu do wartości średniej przyjętej dla populacji osób młodych lub, gdy wystąpiły uprzednio złamania z powodu łamliwości kości, niezależnej od BMD.

Osteoporoza przebiega z występowaniem małej masy kostnej i w następstwie tego zwiększeniem zagrożenia złamaniami, szczególnie kręgosłupa, kości udowej i nadgarstka. Występuje zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, ale najczęściej jest stwierdzana wśród kobiet po menopauzie, kiedy to dochodzi do zwiększenia szybkości metabolizmu w kościach. Szybkość resorpcji kości przewyższa ich tworzenie, co prowadzi do zmniejszenia masy kostnej.

Populacja pediatryczna

Alendronian sodu był badany na małej grupie pacjentów z wrodzoną łamliwością kości (osteogenesis imperfecta) w wieku poniżej 18 lat. Badania są niewystarczające aby można było stosować produkt leczniczy u dzieci z wrodzoną łamliwością kości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

W stosunku do porównawczej dawki dożylniej średnia dostępność biologiczna alendronianu w dawkowaniu od 5 mg do 70 mg po podaniu doustnym u kobiet po nocnej przerwie w posiłkach na 2 godziny przed standardowym śniadaniem wynosiło 0,64%. Dostępność biologiczna była bliska zeru w przypadku gdy alendronian podawano jednocześnie ze standardowym śniadaniem. Jednoczesne podawanie z kawą lub sokiem pomarańczowym zmniejszało dostępność biologiczną o około 60%.

Dystrybucja

Badania na szczurach, które otrzymywały dożylnie 1 mg/kg m.c. alendronianu wykazały wczesne przenikanie alendronianu do tkanek miękkich, a następnie szybką redystrybucję i rozmieszczenie w tkance kostnej bądź wydalanie z moczem. Średnia objętość dystrybucji alendronianu w stanie stacjonarnym, z wyłączeniem kości, wynosi u ludzi co najmniej 28 litrów. Stężenie leku w osoczu po podaniu doustnym dawek terapeutycznych jest zbyt małe (poniżej 5 ng/ml) aby można było je wykazać. Lek wiąże się z białkami osocza w około 78%.

Metabolizm

Nie ma dowodów na to, że alendronian jest metabolizowany u ludzi i zwierząt.

Wydalanie

Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki znakowanego węglem ¹⁴C alendronianu w ciągu 72 godzin wydalone zostało w moczu około 50% dawki radioaktywnej, natomiast w kale stwierdzono małą lub brak aktywności promieniotwórczej.

Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki (10 mg), klirens nerkowy alendronianu wynosił 71 ml/min, a klirens ogólnoustrojowy nie przekroczył 200 ml/min. W ciągu 6 godzin po podaniu dożylnym stężenie w osoczu zmniejszyło się o ponad 95%. Okres półtrwania leku w surowicy jest krótki i wynosi u ludzi około 1 godzinę.

Okres półtrwania alendronianu u ludzi w tkance kostnej przekracza 10 lat, co odzwierciedla uwalnianie alendronianu z kości.

Alendronian sodu w badaniach na szczurach nie był wydalany przez układy transportowe kwasów i zasad w nerkach, dlatego przypuszcza się, że lek nie ma wpływu na wydalanie innych leków przez odpowiednie układy transportowe w organizmie człowieka.

Farmakokinetyka leku w różnych grupach chorych

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W czasie dwuletnich badań u szczurów, zaobserwowano zwiększenie ilości komórek parafolikularnych tarczycy po podawaniu dawek od 1 do 3,75 mg/kg (ekwiwalent 1-3-krotnej maksymalnej dawki zalecanej u ludzi).

Nie stwierdzono działania genotoksycznego w badaniach *in vitro*.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach (samice i samce), którym podawano doustnie alendronian w dawkach, aż do 5 mg/kg/dobę (ekwiwalent czterokrotnej maksymalnej dawki zalecanej u ludzi) nie stwierdzono wpływu na płodność.

W przypadku podawania dawek większych niż 10 mg/kg/dobę ciężarnym samicom (szczury), u płodów statystycznie znamienne zwiększyła się liczba miejsc niekompletnego kostnienia odcinków kręgosłupa (szyjnego, piersiowego lędźwiowego), czaszki i mostka.

Nie zaobserwowano podobnego działania u królików.

Stężenie całkowitego zjonizowanego wapnia ulegało zmniejszeniu u ciężarnych szczurów po podawaniu dawek 15 mg/kg/dobę, co kończyło się opóźnieniem i zaburzeniami porodu. Przedłużanie porodu u samic z hipokalcemią zdarzało się u szczurów po dawkach tak małych jak 0,5 mg/kg/dobę podawanych od okresu parzenia się do końca ciąży. Późna śmiertelność ciążowa zdarzała się u samic szczurów otrzymujących od 15 mg/kg/dobę przez różny okres czasu. Po zaprzestaniu leczenia ilość przypadków śmiertelnych zmniejszyła się, ale nie została zniesiona. Suplementacja wapnia, nie powstrzymała śmierci samic i noworodków powodowanej opóźnieniem się porodu, dożylna suplementacja wapnia powstrzymywała śmierć samic (matek), ale nie płodów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Lek Ostenil 70 jest pakowany w blistry PVC/Aluminium w tekturowym pudełku:
4 tabletki (1 blister po 4 szt.);
6 tabletek (1 blister po 6 szt.).

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 10874

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 29.04.2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.09.2013r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.04.2022 r.