

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN 70 mg/2 800 IU tablety

ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN 70 mg/5 600 IU tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN 70 mg/2 800 IU tablety

Každá tableta obsahuje 70 mg kyseliny alendrónovej (vo forme trihydrátu sodnej soli) a 70 mikrogramov (2 800 IU) cholekalciferolu (vitamínu D₃).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 87 mg laktózy a 14 mg sacharózy.

ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN 70 mg/5 600 IU tablety

Každá tableta obsahuje 70 mg kyseliny alendrónovej (vo forme trihydrátu sodnej soli) a 140 mikrogramov (5 600 IU) cholekalciferolu (vitamínu D₃).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 59 mg laktózy a 27 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN 70 mg/2 800 IU tablety

Podlhovasté, biele až takmer biele, škvrnité, bikonvexné tablety s vyrazeným 2800 na jednej strane, s dĺžkou 12,3 ± 0,2 mm a šírkou 6,5 ± 0,2 mm.

ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN 70 mg/5 600 IU tablety

Biele až takmer biele, škvrnité tablety v tvare modifikovaného obdĺžnika s vyrazeným 5600 na jednej strane, s dĺžkou 11,4 ± 0,2 mm a šírkou 7,2 ± 0,2 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN je indikovaný na liečbu osteoporózy u žien po menopauze s rizikom insuficiencie vitamínu D. Znižuje riziko zlomenín stavcov a proximálneho femuru.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna tableta jedenkrát týždenne.

Pacientky je potrebné poučiť, že ak vynechajú dávku lieku ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN, majú užiť jednu tabletu nasledujúce ráno, ako si na to spomenú. Nesmú užiť dve

tablety v ten istý deň, ale majú sa vrátiť k užívaniu jednej tablety jedenkrát týždenne vo vybraný deň, ako to bolo pôvodne naplánované.

Z dôvodu povahy chorobného procesu pri osteoporóze je ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN určený na dlhodobé užívanie.

Optimálna dĺžka liečby osteoporózy bisfosfonátmi sa nestanovila. Potreba pokračovať v liečbe sa má u jednotlivých pacientok pravidelne prehodnocovať na základe prínosov a možných rizík lieku ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN, najmä po 5 alebo viacerých rokoch užívania.

Pacientky majú dostávať suplementárny vápnik, ak je jeho príjem v potrave nedostatočný (pozri časť 4.4). Ďalšiu suplementáciu vitamínom D je potrebné zvážiť individuálne, pričom do úvahy je potrebné vziať akýkoľvek príjem vitamínu D z vitamínových a výživových doplnkov.

ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN 70 mg/2 800 IU tablety

Rovnocennosť príjmu 2 800 IU vitamínu D₃ týždenne pri lieku ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN a denného dávkovania 400 IU vitamínu D sa neskúmala.

ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN 70 mg/5 600 IU tablety

Rovnocennosť príjmu 5 600 IU vitamínu D₃ týždenne pri lieku ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN a denného dávkovania 800 IU vitamínu D sa neskúmala.

Staršie osoby

V klinických štúdiách nebol žiadny rozdiel v profiloch účinnosti a bezpečnosti alendronátu v súvislosti s vekom. U starších pacientok preto nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN sa z dôvodu nedostatku skúseností neodporúča pre pacientky s poruchou funkcie obličiek, ktorých klírens kreatinínu je nižší ako 35 ml/min.

U pacientok s klírensom kreatinínu vyšším ako 35 ml/min nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. Tento liek sa nemá používať u detí vo veku menej ako 18 rokov vzhľadom na chýbajúce údaje pre kombináciu kyseliny alendronovej/cholecalciferolu. V súčasnosti dostupné údaje pre kyselinu alendronovú u pediatrickej populácie sú opísané v časti 5.1.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Aby sa umožnila primeraná absorpcia alendronátu:

ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN sa musí užívať iba s vodou (nie minerálnou vodou) najmenej 30 minút pred prvým jedlom, nápojom alebo liekom v daný deň (vrátane antacid, doplnkov vápnika a vitamínov). Je pravdepodobné, že iné nápoje (vrátane minerálnej vody), jedlá a niektoré lieky budú znižovať absorpciu alendronátu (pozri časť 4.5 a časť 4.8).

Je potrebné prísne dodržiavať nasledujúce pokyny, aby sa minimalizovalo riziko podráždenia pažeráka a s tým spojených nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4):

- ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN sa má prehltnúť výlučne ráno, po vstaní, s plným pohárom vody (najmenej 200 ml).
- Pacientky majú ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN prehltnúť iba vcelku. Pacientky nesmú tabletu drviť, ani žuť, ani nechať tabletu rozpustiť v ústach kvôli možnému vzniku orofaryngálnej ulcerácie.

- Pacientky si nesmú ľahnúť najmenej 30 minút po užití lieku ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN a kým neskonzumujú svoje prvé jedlo v daný deň.
- ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN sa nesmie užívať pred spaním alebo ráno pred vstaním.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Abnormality pažeráka a ďalšie faktory, ktoré spomaľujú jeho vyprázdňovanie, ako sú striktúra alebo achalázia.
- Neschopnosť stáť alebo sedieť vzpriamene aspoň 30 minút.
- Hypokalcémia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Alendronát

Nežiaduce reakcie v hornej časti gastrointestinálneho traktu

Alendronát môže spôsobiť lokálne podráždenie sliznice hornej časti gastrointestinálneho traktu. Vzhľadom na možnosť zhoršenia základného ochorenia je potrebná opatrnosť, keď sa alendronát podáva pacientkam s aktívnymi problémami v hornej časti gastrointestinálneho traktu, ako je dysfágia, ochorenie pažeráka, gastritída, duodenitída, vredy alebo pacientkam s anamnézou nedávneho (počas predchádzajúceho roka) závažného gastrointestinálneho ochorenia, ako je peptický vred alebo aktívne krvácanie do gastrointestinálneho traktu, alebo operácia v hornej časti gastrointestinálneho traktu okrem pyloroplastiky (pozri časť 4.3). U pacientok, o ktorých je známe, že majú Barrettov ezofágus, majú predpisujúci lekári zvážiť prínosy a možné riziká alendronátu na základe individuálneho posúdenia pacientky.

U pacientok užívajúcich alendronát boli hlásené ezofágové reakcie (niekedy závažné a vyžadujúce hospitalizáciu), ako je ezofagitída, vredy pažeráka a erózie pažeráka, po ktorých zriedkavo došlo k striktúre pažeráka. Lekári majú preto venovať pozornosť akýmkoľvek prejavom alebo príznakom signalizujúcim možnú ezofágovú reakciu a pacientky majú byť poučené, aby ukončili užívanie alendronátu a vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia príznaky podráždenia pažeráka, ako je dysfágia, bolesť pri prehĺtaní alebo retrosternálna bolesť alebo nové alebo zhoršujúce sa pálenie záhy (pozri časť 4.8).

Riziko ťažkých ezofágových nežiaducich reakcií sa zdá byť vyššie u pacientok, ktoré neužívajú alendronát správne a/alebo pokračujú v užívaní alendronátu po vzniku príznakov naznačujúcich podráždenie pažeráka. Je veľmi dôležité, aby pacientka dostala úplné pokyny o dávkovaní a porozumela im (pozri časť 4.2). Pacientky majú byť informované, že nedodržanie týchto pokynov u nich môže zvýšiť riziko problémov s pažerákom.

Zatiaľ čo v rozsiahlych klinických skúšaniach s alendronátom sa nepozorovalo žiadne zvýšené riziko, vyskytli sa zriedkavé hlásenia (po uvedení lieku na trh) žalúdočných a duodenálnych vredov, z ktorých niektoré boli závažné a s komplikáciami (pozri časť 4.8).

Osteonekróza čeľuste

U pacientov s rakovinou, ktorí dostávali liečebné režimy zahŕňajúce predovšetkým intravenózne podávané bisfosfonáty, sa hlásila osteonekróza čeľuste, spravidla spojená s extrakciou zubov a/alebo lokálnou infekciou (vrátane osteomyelitídy). Mnoho z týchto pacientov tiež dostávalo chemoterapiu a kortikosteroidy. Osteonekróza čeľuste sa tiež hlásila u pacientok s osteoporózou užívajúcich perorálne bisfosfonáty.

Pri hodnotení rizika vzniku osteonekrózy čeľuste u jednotlivca sa majú vziať do úvahy nasledujúce rizikové faktory:

- účinnosť bisfosfonátu (najvyššia pri kyseline zoledrónovej), spôsob podávania (pozri vyššie) a kumulatívna dávka,
- rakovina, chemoterapia, rádioterapia, kortikosteroidy, inhibítory angiogenézy, fajčenie,
- ochorenie zubov v anamnéze, slabá ústna hygiena, ochorenie periodoncia, invazívne dentálne zákroky a nesprávne prichytené zubné náhrady.

U pacientok so zubami v zlom stave sa má pred liečbou perorálnymi bisfosfonátmi zvážiť vyšetrenie zubov s príslušnou preventívnou zubnou starostlivosťou.

Ak je to možné, tieto pacientky sa majú počas liečby vyhnúť invazívnym dentálnym zákrokom. Pacientkam, u ktorých sa počas liečby bisfosfonátmi vyvinie osteonekróza čeľuste, môže dentálny zákrok zhoršiť stav. U pacientok vyžadujúcich dentálne zákroky nie sú k dispozícii žiadne údaje, ktoré by naznačovali, či ukončenie liečby bisfosfonátmi znižuje riziko osteonekrózy čeľuste. Plán liečby každej pacientky založený na individuálnom zhodnotení prínosu a rizika sa má riadiť klinickým posúdením ošetrojúceho lekára.

Počas liečby bisfosfonátmi majú byť všetky pacientky vedené k tomu, aby dodržiavali správnu ústnu hygienu, chodili na štandardné zubné prehliadky a hlásili akékoľvek príznaky, ako napr. kývanie zubov, bolesť alebo opuch.

Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu

Pri používaní bisfosfonátov bola hlásená osteonekróza vonkajšieho zvukovodu, najmä v súvislosti s dlhodobou liečbou. K možným rizikovým faktorom osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu patrí používanie steroidov a chemoterapia a/alebo miestne rizikové faktory, ako je infekcia alebo trauma. Možnosť osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu treba zvážiť u pacientok užívajúcich bisfosfonáty, ktoré majú ušné príznaky, ako je bolesť alebo výtok, či chronické infekcie ucha.

Muskuloskeletálna bolesť

U pacientok užívajúcich bisfosfonáty bola hlásená bolesť kostí, kĺbov a/alebo svalov. V rámci skúseností po uvedení lieku na trh boli tieto príznaky zriedkavo závažné a/alebo invalidizujúce (pozri časť 4.8). Čas od začiatku liečby po nástup príznakov sa pohyboval od jedného dňa do niekoľkých mesiacov. U väčšiny pacientok príznaky ustúpili po prerušení liečby. Obnovenie liečby tým istým liekom alebo iným bisfosfonátom viedlo v podskupine pacientok k opätovnému výskytu príznakov.

Atypické zlomeniny stehennej kosti

Pri liečbe bisfosfonátmi boli hlásené atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti, predovšetkým u pacientok, ktoré sa dlhodobo liečili na osteoporózu. Tieto priečne alebo krátke šikmé zlomeniny môžu vzniknúť kdekoľvek pozdĺž stehennej kosti, od oblasti tesne pod malým trochanterom až po oblasť tesne nad suprakondylickou časťou. K týmto zlomeninám dochádza po minimálnej alebo žiadnej traume a u niektorých pacientok sa niekoľko týždňov až mesiacov pred vznikom úplnej zlomeniny stehennej kosti vyskytne bolesť v stehne alebo slabine, pri zobrazovacom vyšetrení často spojená s charakteristikami únavovej zlomeniny. Zlomeniny sú často bilaterálne; preto sa má u pacientok liečených bisfosfonátmi, ktoré utrpeli zlomeninu diafýzy stehennej kosti, vyšetriť aj kontralaterálna stehenná kosť. Hlásené bolo tiež nedostatočné hojenie týchto zlomenín. U pacientok s podozrením na atypickú zlomeninu stehennej kosti sa má počas prebiehajúcich vyšetrení na základe individuálneho zhodnotenia prínosu/rizika pre pacientku zvážiť ukončenie liečby bisfosfonátmi. Počas liečby bisfosfonátmi majú byť pacientky poučené, aby hlásili akúkoľvek bolesť v stehne, bedre alebo slabine a každú pacientku s takýmito príznakmi je potrebné vyšetriť na prítomnosť neúplnej zlomeniny stehennej kosti.

Porucha funkcie obličiek

ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN sa neodporúča pacientkam s poruchou funkcie obličiek, pri ktorej je klírens kreatinínu nižší ako 35 ml/min (pozri časť 4.2).

Metabolizmus kostí a minerálov

Okrem nedostatku estrogénov a starnutia sa majú sa zväžiť aj iné príčiny osteoporózy.

Pred začiatkom liečby liekom ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN sa musí upraviť hypokalcémia (pozri časť 4.3).

Pred začiatkom liečby týmto liekom je treba efektívne liečiť aj iné poruchy ovplyvňujúce metabolizmus minerálov (ako je nedostatok vitamínu D a hypoparatyreóza). Obsah vitamínu D v lieku ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN nie je vhodný na korekciu nedostatku vitamínu D. U pacientok s týmito stavmi je potrebné počas liečby liekom ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN sledovať vápnik v sére a príznaky hypokalcémie.

Vzhľadom na pozitívne účinky alendronátu na zvyšovanie hustoty kostného minerálu môže dôjsť k poklesu sérových koncentrácií vápnika a fosfátu, zvlášť u pacientok užívajúcich glukokortikoidy, u ktorých môže byť znížená absorpcia vápnika. Tento pokles je zvyčajne malý a asymptomatický. Boli však zaznamenané zriedkavé hlásenia o symptomatickej hypokalcémii, ktorá bola občas závažná a často sa vyskytovala u pacientok s predisponujúcimi stavmi (napr. hypoparatyreóza, nedostatok vitamínu D a malabsorpcia vápnika) (pozri časť 4.8).

Cholekalciferol

Vitamín D₃ môže zvyšovať závažnosť hyperkalcémie a/alebo hyperkalcémie, ak sa podáva pacientkam s ochorením spojeným s neregulovanou nadprodukciou kalcitriolu (napr. leukémiou, lymfómom, sarkoidózou). U týchto pacientok je potrebné sledovať vápnik v moči a v sére.

U pacientok s malabsorpciou môže byť absorpcia vitamínu D₃ nedostatočná.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje laktózu a sacharózu. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy, nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Alendronát

Je pravdepodobné, že jedlo a nápoje (vrátane minerálnej vody), doplnky vápnika, antacidá a niektoré perorálne lieky budú interferovať s absorpciou alendronátu, ak sa užijú v rovnakom čase. Pacientky preto musia po užití alendronátu počkať aspoň 30 minút predtým, ako užijú akýkoľvek iný perorálny liek (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pri súbežnom užívaní nesteroidových protizápalových liekov (*Non Steroidal Anti-Inflammatory Drug*, NSAID) s alendronátom je potrebná opatrnosť, keďže použitie NSAID je spojené s dráždením gastrointestinálneho traktu.

Cholekalciferol

Olestra, minerálne oleje, orlistát a sekvestranty žlčových kyselín (napr. kolestyramín, kolestipol) môžu zhoršiť absorpciu vitamínu D. Antikonvulzíva, cimetidín a tiazidy môžu zvýšiť katabolizmus vitamínu D. Individuálne možno zväžiť ďalšie doplnky vitamínu D.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN je určený len pre ženy po menopauze a preto sa nemá užívať počas tehotenstva alebo u dojčiacich žien.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití alendronátu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu. Alendronát podávaný potkanom počas gravidity spôsobil dystokiu v súvislosti s hypokalcémiou (pozri časť 5.3). Štúdie na zvieratách s vysokými dávkami vitamínu D preukázali hyperkalcémiu a reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN sa nemá užívať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa alendronát/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Cholekalciferol a niektoré jeho aktívne metabolity prechádzajú do materského mlieka. ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

Bisfosfonáty sú začlenené do kostnej matrix, odkiaľ sa postupne uvoľňujú po dobu niekoľkých rokov. Množstvo bisfosfonátu začlenené do dospelých kostí, a teda množstvo, ktoré je k dispozícii pre spätné uvoľňovanie do systémovej cirkulácie, je priamo závislé od dávky a trvania používania bisfosfonátu (pozri časť 5.2). Nie sú k dispozícii údaje o fetálnom riziku u ľudí. Existuje však teoretické riziko fetálneho poškodenia, predovšetkým skeletálneho, ak žena otehotnie po skončení liečby bisfosfonátom. Vplyv premenných, ako je čas medzi ukončením liečby bisfosfonátom a počatím, konkrétny použitý bisfosfonát a spôsob podávania (intravenózne verus perorálne), na mieru rizika nebol hodnotený.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN nemá žiadny alebo má zanedbateľný priamy vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientok sa môžu vyskytnúť niektoré nežiaduce reakcie (napríklad rozmazané videnie, závrat a silná bolesť kostí, svalov alebo kĺbov (pozri časť 4.8)), ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú nežiaduce reakcie v hornej časti gastrointestinálneho traktu, vrátane bolesti brucha, dyspepsie, vredu pažeráka, dysfágie, distenzie brucha a regurgitácie kyslého obsahu žalúdka (> 1 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Počas klinických štúdií a/alebo počas užívania alendronátu po uvedení na trh boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie.

Pre kombináciu alendronátu a cholekalciferolu neboli identifikované žiadne ďalšie nežiaduce reakcie.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy imunitného systému	zriedkavé	reakcie z precitlivenosti zahŕňajúce urtikáriu a angioedém
Poruchy metabolizmu a výživy	zriedkavé	symptomatická hypokalcémia, často v súvislosti s predisponujúcimi stavmi [§]
Poruchy nervového systému	časté	bolesť hlavy, závrat [†]
	menej časté	dysgeúzia [†]

Poruchy oka	menej časté	zápal oka (uveitída, skleritída alebo episkleritída)
Poruchy ucha a labyrintu	časté	vertigo [†]
	veľmi zriedkavé	osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	bolesť brucha, dyspepsia, zápcha, hnačka, plynatosť, vred pažeráka*, dysfágia*, distenzia brucha, regurgitácia kyslého obsahu žalúdka
	menej časté	nauzea, vracanie, gastritída, ezofagitída*, erózie pažeráka*, meléna [†]
	zriedkavé	striktúra pažeráka*, orofaryngálna ulcerácia*, PVK (perforácia, vrede, krvácanie) hornej časti gastrointestinálneho traktu [§]
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	alopécia [†] , pruritus [†]
	menej časté	vyrážka, erytém
	zriedkavé	vyrážka s fotosenzitivitou, ťažké kožné reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy [‡]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	veľmi časté	muskuloskeletálna (kostná, svalová alebo kĺbová) bolesť, ktorá je niekedy silná [§]
	časté	opuch kĺbov [†]
	zriedkavé	osteonekróza čeľuste ^{‡§} , atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	asténia [†] , periférny edém [†]
	menej časté	prechodné príznaky ako pri odpovedi v akútnej fáze (myalgia, malátnosť a zriedkavo horúčka), typicky súvisiace so začiatkom liečby [†]
[§] Pozri časť 4.4 [†] Frekvencia v klinických skúšaníach bola v skupine s liekom podobná skupine s placebom. [*] Pozri časti 4.2 a 4.4 [‡] Táto nežiaduca reakcia bola identifikovaná počas sledovania po uvedení lieku na trh. Frekvencia „zriedkavé“ bola stanovená na základe príslušných klinických skúšaní.		

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie**Alendronát****Príznaky**

V dôsledku perorálneho predávkovania môže dôjsť k hypokalcémii, hypofosfatémii a nežiaducim reakciám v hornej časti gastrointestinálneho traktu, ako sú žalúdočná nevoľnosť, pálenie záhy, ezofagitída, gastritída alebo vred.

Liečba

Nie sú k dispozícii žiadne špecifické informácie o liečbe predávkovania alendronátom. V prípade predávkovania liekom ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN treba na naviazanie alendronátu podať mlieko alebo antacidá. Kvôli riziku podráždenia pažeráka sa nemá vyvolávať vracanie a pacientka má zostať úplne vzpriamená.

Cholekalciferol

Toxicita vitamínu D sa počas chronickej liečby u celkovo zdravých dospelých pri dávke nižšej ako 10 000 IU/deň nepreukázala. V klinickej štúdii so zdravými dospelými sa denná dávka 4 000 IU vitamínu D₃ podávaná až počas piatich mesiacov nespájala s hyperkalciúriou alebo hyperkalciémiou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá na liečbu ochorení kostí, bisfosfonáty, kombinácie,
ATC kód: M05BB03

Mechanizmus účinku

Alendronát

Alendronát sodný je bisfosfonát, ktorý inhibuje osteoklastickú resorpciu kosti bez priameho účinku na tvorbu kosti. Predklinické štúdie preukázali prednostnú lokalizáciu alendronátu do miest aktívnej resorpcie. Aktivita osteoklastov je inhibovaná, ale zhlukovanie a väzba osteoklastov nie sú ovplyvnené. Kosť, ktorá sa tvorí počas liečby alendronátom, má normálnu kvalitu.

Cholekalciferol (vitamín D₃)

Vitamín D₃ sa tvorí v koži konverziou 7-dehydrocholesterolu na vitamín D₃ pôsobením ultrafialového svetla. Pri absencii dostatočnej expozície slnečnému žiareniu je vitamín D₃ esenciálna dietetická živina. Vitamín D₃ sa konvertuje v pečeni na 25-hydroxyvitamín D₃ a uchováva sa, pokiaľ nie je potrebný. Konverzia na aktívny vápnik-mobilizujúci hormón 1,25-dihydroxyvitamín D₃ (kalcitriol) v obličke je prísne regulovaná. Hlavným účinkom 1,25-dihydroxyvitamínu D₃ je zvyšovanie intestinálnej absorpcie vápnika aj fosfátu, rovnako ako aj regulácia vápnika v sére, vylučovanie vápnika a fosfátu obličkami, tvorba kosti a resorpcia kosti.

Vitamín D₃ je potrebný pre normálnu tvorbu kosti. Insuficiencia vitamínu D vzniká pri nedostatočnej expozícii slnečnému žiareniu aj nedostatočnom príjme v potrave. Insuficiencia je spojená s negatívnou bilanciou vápnika, úbytkom kostnej hmoty a zvýšeným rizikom zlomeniny kosti. V ťažkých prípadoch vedie nedostatok k sekundárnej hyperparatyreóze, hypofosfatémii, proximálnej svalovej slabosti a osteomalácii, čím sa ďalej zvyšuje riziko pádov a zlomenín u osôb s osteoporózou. Suplementárny vitamín D znižuje tieto riziká a ich následky.

Osteoporóza je definovaná ako denzita kostného minerálu (*bone mineral density*, BMD) chrbtice alebo proximálneho femuru 2,5 štandardných odchýlok (*standard deviation*, SD) pod priemernou hodnotou normálnej mladej populácie alebo ako predchádzajúca zlomenina v dôsledku krehkosti kosti bez ohľadu na BMD.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdie s alendronátom (70 mg)/vitamínom D₃ (2 800 IU/5 600 IU)

Účinok nižšej dávky alendronátu 70 mg/vitamín D₃ 2 800 IU na stav vitamínu D bol preukázaný v 15-týždňovej multinárodnej štúdii, v ktorej bolo zaradených 682 postmenopauzálnych žien s osteoporózou (východisková hodnota 25-hydroxyvitamínu D v sére: priemerná hodnota 56 nmol/l [22,3 ng/ml]; rozpätie 22,5 - 225 nmol/l [9 - 90 ng/ml]). Pacientky dostávali nižšiu dávku alendronátu 70 mg/vitamín D₃ 2 800 IU alebo alendronát 70 mg (n=332) jedenkrát týždenne; ďalšie doplnky vitamínu D boli zakázané. Po 15 týždňoch liečby boli priemerné hladiny 25-hydroxyvitamínu D v sére

významne vyššie (26 %) v skupine užívajúcej alendronát 70 mg/vitamín D₃ 2 800 IU (56 nmol/l [23 ng/ml]) ako v skupine so samotným alendronátom (46 nmol/l [18,2 ng/ml]). V 15. týždni bolo percento pacientok s deficitom vitamínu D (25-hydroxyvitamín D v sére < 37,5 nmol/l [< 15 ng/ml]) významne znížené o 62,5 % v skupine užívajúcej alendronát 70 mg/vitamín D₃ 2 800 IU oproti samotnému alendronátu (12 % oproti 32 %, v uvedenom poradí). Percento pacientok s nedostatkom vitamínu D (25-hydroxyvitamín D v sére < 22,5 nmol/l [< 9 ng/ml]) bolo významne znížené o 92 % v skupine užívajúcej alendronát 70 mg/vitamín D₃ 2 800 IU oproti samotnému alendronátu (1 % oproti 13 %, v uvedenom poradí). V 15. týždni tejto štúdie sa priemerné hladiny 25-hydroxyvitamínu D u pacientok s východiskovým deficitom vitamínu D (25-hydroxyvitamín D 22,5 až 37,5 nmol/l [9 až < 15 ng/ml]) zvýšili z 30 nmol/l (12,1 ng/ml) na 40 nmol/l (15,9 ng/ml) v skupine užívajúcej alendronát 70 mg/vitamín D₃ 2 800 IU (n=75) a klesli z východiskových 30 nmol/l (12,0 ng/ml) na 26 nmol/l (10,4 ng/ml) v skupine so samotným alendronátom (n=70). Medzi liečebnými skupinami neboli žiadne rozdiely v priemerných hodnotách vápnika, fosfátu v sére alebo vápnika v moči v priebehu 24 hodín.

Účinok nižšej dávky alendronátu 70 mg/vitamín D₃ 2 800 IU a dodatočných 2 800 IU vitamínu D₃ na dosiahnutie celkovej dávky 5 600 IU jedenkrát týždenne bol preukázaný v 24-týždňovej rozšírenej štúdii, v ktorej bolo zaradených 619 postmenopauzálnych žien s osteoporózou. Pacientky v skupine s 2 800 IU vitamínu D₃ dostávali alendronát 70 mg/vitamín D₃ 2 800 IU (n=299) a pacientky v skupine s 5 600 IU vitamínu D₃ dostávali alendronát 70 mg/vitamín D₃ 2 800 IU a dodatočných 2 800 IU vitamínu D₃ (n=309) jedenkrát týždenne; ďalšie doplnky vitamínu D boli povolené. Po 24 týždňoch liečby boli priemerné hladiny 25-hydroxyvitamínu D v sére významne vyššie v skupine s 5 600 IU vitamínu D₃ (69 nmol/l [27,6 ng/ml]) ako v skupine s 2 800 IU vitamínu D₃ (64 nmol/l [25,5 ng/ml]). Počas 24-týždňového rozšírenia bolo percento pacientok s deficitom vitamínu D 5,4 % v skupine s 2 800 IU vitamínu D₃ oproti 3,2 % v skupine s 5 600 IU vitamínu D₃. Percento pacientok s nedostatkom vitamínu D bolo 0,3 % v skupine s 2 800 IU vitamínu D₃ oproti nule v skupine s 5 600 IU vitamínu D₃. Medzi liečebnými skupinami neboli žiadne rozdiely v priemerných hodnotách vápnika, fosfátu v sére alebo vápnika v moči v priebehu 24 hodín. Percento pacientok s hyperkalcóriou nebolo medzi liečebnými skupinami na konci 24-týždňového rozšírenia štatisticky rozdielne.

Štúdie s alendronátom

Terapeutická ekvivalencia alendronátu 70 mg jedenkrát týždenne (n=519) a alendronátu 10 mg denne (n=370) bola preukázaná v jednoročnej multicentrickej štúdii u postmenopauzálnych žien s osteoporózou. Priemerné zvýšenia BMD lumbálnej chrbtice oproti východiskovej hodnote boli po prvom roku 5,1 % (95 % IS: 4,8; 5,4 %) v skupine so 70 mg jedenkrát týždenne a 5,4 % (95 % IS: 5,0; 5,8 %) v skupine s 10 mg denne. Priemerné zvýšenia BMD krčku femuru boli 2,3 % a 2,9 % a celkového proximálneho femuru boli 2,9 % a 3,1 % v skupinách so 70 mg jedenkrát týždenne a 10 mg denne, v uvedenom poradí. Tieto dve liečebné skupiny boli podobné aj z hľadiska zvýšenia BMD na iných miestach skeletu.

Účinky alendronátu na kostnú hmotu a výskyt zlomenín u postmenopauzálnych žien sa skúmali v dvoch prvotných štúdiách účinnosti s identickým dizajnom (n=994), rovnako ako aj v skúšaní FIT (*Fracture Intervention Trial*: n=6 459).

V prvotných štúdiách účinnosti boli priemerné zvýšenia BMD pri alendronáte 10 mg/deň v porovnaní s placebom po troch rokoch 8,8 % v chrbtici, 5,9 % v krčku femuru a 7,8 % v trochantri. Významne sa zvýšila aj celková telesná BMD. Podiel pacientok liečených alendronátom, u ktorých došlo k jednej alebo viacerým zlomeninám stavcov, bol o 48 % nižší v porovnaní s pacientkami dostávajúcimi placebo (alendronát 3,2 % oproti placebo 6,2 %). V dvojročnom predĺžení týchto štúdií pokračovalo zvyšovanie BMD v chrbtici a trochantri a BMD krčka femuru a celého tela zostali zachované.

Štúdie FIT pozostávali z dvoch placebom kontrolovaných štúdií s alendronátom užívaným denne (5 mg denne počas dvoch rokov a 10 mg denne buď počas jedného alebo dvoch ďalších rokov):

- FIT 1: Trojročná štúdia s 2 027 pacientkami, ktoré mali aspoň jednu východiskovú (kompresívnu) zlomeninu stavcov. V tejto štúdii alendronát užívaný denne znížil výskyt

≥ 1 novej zlomeniny stavcov o 47 % (alendronát 7,9 % oproti placebo 15,0 %). Okrem toho sa zistilo štatisticky významné zníženie výskytu zlomenín proximálneho femuru (1,1 % oproti 2,2 %, zníženie o 51 %).

- FIT 2: Štvorročná štúdia so 4 432 pacientkami s nízkou hustotou kostnej hmoty, ale bez východiskovej zlomeniny stavcov. V tejto štúdii sa v rámci analýzy podskupiny žien s osteoporózou (37 % celkovej populácie, ktoré zodpovedajú vyššie uvedenej definícii osteoporózy) pozoroval významný rozdiel vo výskyte zlomenín proximálneho femuru (alendronát 1,0 % oproti placebo 2,2 %, zníženie o 56 %) a vo výskyte ≥ 1 zlomeniny stavcov (2,9 % oproti 5,8 %, zníženie o 50 %).

Nálezy laboratórnych vyšetrení

V klinických štúdiách sa pozorovali asymptomatické, mierne a prechodné zníženia vápnika v sére približne u 18 % a fosfátu v sére približne u 10 % pacientok užívajúcich alendronát 10 mg/deň oproti približne 12 % a 3 % pacientok užívajúcich placebo. Výskyt zníženia vápnika v sére na < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) a fosfátu v sére na ≤ 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) bol však v oboch liečebných skupinách podobný.

Pediatrická populácia

Alendronát sodný sa skúmal u malého počtu pacientok vo veku menej ako 18 rokov s *osteogenesis imperfecta*. Výsledky nie sú dostatočné na to, aby podporili použitie alendronátu sodného u pediatrických pacientok s *osteogenesis imperfecta*.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Alendronát

Absorpcia

V porovnaní s intravenóznou referenčnou dávkou bola priemerná perorálna biologická dostupnosť alendronátu u žien 0,64 % pre dávky v rozsahu od 5 do 70 mg podané po celonočnom hladovaní a dve hodiny pred štandardizovanými raňajkami. Biologická dostupnosť bola znížená podobne na odhadnutých 0,46 % a 0,39 %, keď bol alendronát podaný jednu hodinu alebo polhodinu pred štandardizovanými raňajkami. V štúdiách osteoporózy bol alendronát účinný, keď sa podával najmenej 30 minút pred prvým jedlom alebo nápojom v daný deň.

Alendronátová zložka v kombinovanej tablete alendronát 70 mg/vitamín D₃ 2 800 IU a kombinovanej tablete alendronát 70 mg/vitamín D₃ 5 600 IU je bioekvivalentná s alendronátom vo forme 70-mg tablety.

Biologická dostupnosť bola zanedbateľná, ak bol alendronát podaný so štandardizovanými raňajkami alebo do dvoch hodín po nich. Súbežné podanie alendronátu s kávou alebo pomarančovým džúsom znížilo biologickú dostupnosť približne o 60 %.

U zdravých osôb perorálny prednizón (20 mg trikrát denne počas piatich dní) nespôsobil klinicky významnú zmenu v perorálnej biologickej dostupnosti alendronátu (priemerné zvýšenie v rozmedzí od 20 % do 44 %).

Distribúcia

Štúdie na potkanoch ukazujú, že alendronát sa po intravenóznom podaní 1 mg/kg prechodne distribuuje do mäkkých tkanív, ale potom sa rýchlo redistribuuje do kostí alebo sa vylúči močom. Priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave, s výnimkou kostí, je u ľudí najmenej 28 litrov. Koncentrácie alendronátu v plazme po terapeutických perorálnych dávkach sú príliš nízke na analytickú detekciu (< 5 ng/ml). Väzba na bielkoviny v ľudskej plazme je približne 78 %.

Biotransformácia

Nie sú dôkazy o tom, že alendronát sa u zvierat alebo ľudí metabolizuje.

Eliminácia

Po jednorazovej intravenózne dávke alendronátu sa počas 72 hodín vylúčilo do moču približne 50 % rádioaktívne značenej látky a len malá alebo žiadna časť rádioaktívne značenej látky sa zistila v stolici. Po jednorazovej intravenózne dávke 10 mg bol renálny klírens alendronátu 71 ml/min a systémový klírens neprekročil 200 ml/min. Plazmatické koncentrácie sa počas šiestich hodín po intravenóznom podaní znížili o viac než 95 %. Vzhľadom na uvoľňovanie alendronátu zo skeletu sa terminálny polčas u ľudí odhaduje na viac ako desať rokov. Alendronát sa nevylučuje cez transportné systémy kyselín alebo zásad v obličkách potkanov, a preto sa neočakáva, že by interferoval s exkréciou iných liekov týmito systémami u ľudí.

Cholekalciferol

Absorpcia

U zdravých dospelých osôb (mužov a žien) bola po podaní tabliet alendronát 70 mg/vitamín D₃ 2 800 IU po celonočnom hladovaní a dve hodiny pred jedlom priemerná plocha pod časovou krivkou koncentrácií v sére (AUC_{0-120 h}) pre vitamín D₃ (neupravená na endogénne hladiny vitamínu D₃) 296,4 ng•h/ml. Priemerná maximálna koncentrácia (C_{max}) vitamínu D₃ v sére bola 5,9 ng/ml a priemerný čas na dosiahnutie maximálnej koncentrácie v sére (T_{max}) bol 12 hodín. Biologická dostupnosť 2 800 IU vitamínu D₃ v kombinácii alendronát 70 mg/vitamín D₃ 2 800 IU je podobná ako u 2 800 IU vitamínu D₃ podávaného samostatne.

U zdravých dospelých osôb (mužov a žien) bola po podaní tabliet alendronát 70 mg/vitamín D₃ 5 600 IU po celonočnom hladovaní a dve hodiny pred jedlom priemerná plocha pod časovou krivkou koncentrácií v sére (AUC_{0-80 h}) pre vitamín D₃ (neupravená na endogénne hladiny vitamínu D₃) 490,2 ng•h/ml. Priemerná maximálna koncentrácia (C_{max}) vitamínu D₃ v sére bola 12,2 ng/ml a priemerný čas na dosiahnutie maximálnej koncentrácie v sére (T_{max}) bol 10,6 hodín. Biologická dostupnosť 5 600 IU vitamínu D₃ v kombinácii alendronát 70 mg/vitamín D₃ je podobná ako u 5 600 IU vitamínu D₃ podávaného samostatne.

Distribúcia

Po absorpcii sa vitamín D₃ dostáva do krvi ako súčasť chylomikrónov. Vitamín D₃ je rýchlo distribuovaný hlavne do pečene, kde sa metabolizuje na 25-hydroxyvitamín D₃ – hlavnú formu, v ktorej sa ukladá. Menšie množstvá sú distribuované do tukového a svalového tkaniva a uložené v týchto miestach ako vitamín D₃ na neskoršie uvoľnenie do cirkulácie. Cirkulujúci vitamín D₃ je viazaný na väzbový proteín vitamínu D.

Biotransformácia

Vitamín D₃ je rýchlo metabolizovaný hydroxyláciou v pečeni na 25-hydroxyvitamín D₃ a následne metabolizovaný v obličkách na 1,25-dihydroxyvitamín D₃, ktorý predstavuje biologicky aktívnu formu. K ďalšej hydroxylácii dochádza pred elimináciou. Malé percento vitamínu D₃ pred elimináciou podlieha glukuronidácii.

Eliminácia

Keď sa rádioaktívne značený vitamín D₃ podával zdravým osobám, priemerná hodnota vylúčenia rádioaktívne značenej látky močom po 48 hodinách bola 2,4 % a priemerná hodnota vylúčenia rádioaktívne značenej látky stolicou po 4 dňoch bola 4,9 %. Vylúčená rádioaktívne značená látka bola v oboch prípadoch skoro výlučne vo forme metabolitov materskej látky. Priemerný biologický polčas vitamínu D₃ v sére po perorálnej dávke alendronátu 70 mg/vitamín D₃ 70 mg/2 800 IU je približne 24 hodín.

Porucha funkcie obličiek

Predklinické štúdie ukazujú, že alendronát, ktorý sa neuloží v kosti, sa rýchlo vylúči v moči. U zvierat sa po opakovanom podávaní kumulatívnych intravenózných dávok až do 35 mg/kg nenašiel dôkaz saturácie vychytávania kostným tkanivom. Hoci nie sú k dispozícii žiadne klinické informácie, je pravdepodobné, že tak ako u zvierat, bude eliminácia alendronátu obličkami znížená u pacientok s poruchou funkcie obličiek. Preto možno u pacientok s poruchou funkcie obličiek očakávať o niečo väčšiu kumuláciu alendronátu v kostiach (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické štúdie s kombináciou alendronátu a cholekalciferolu neboli vykonané.

Alendronát

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie na potkanoch preukázali, že liečba alendronátom počas gravidity sa u samíc spájala s dystokiou počas pôrodu, ktorá súvisela s hypokalcémiou. V štúdiách na potkanoch, ktorým sa podávali vysoké dávky, sa zistil zvýšený výskyt neúplnej osifikácie plodu. Relevantnosť pre ľudí nie je známa.

Cholekalciferol

V dávkach oveľa vyšších ako je terapeutické rozpätie u ľudí sa v štúdiách na zvieratách pozorovala reprodukčná toxicita.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
laktóza
sodná soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý
rafinovaný slnečnicový olej
butylhydroxytoluén
želatína
sacharóza
kukuričný škrob
kremičitan hlinito-horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN 70 mg/2 800 IU tablety
Al/Al blister v škatuliach obsahujúci 4 alebo 12 tabliet.

ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN 70 mg/5 600 IU tablety
Al/Al blister v škatuliach obsahujúci 4 alebo 12 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

PHARMAGEN CZ s.r.o., Reinerova 1712/9, 163 00 Praha 6 - Řepy, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN 70 mg/2 800 IU tablety: 87/0002/26-S

ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN 70 mg/5 600 IU tablety: 87/0003/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2026