Sp. zn. sukls66271/2022 a sukls66272/2022

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN 70 mg/2 800 IU tablety
ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN 70 mg/5 600 IU tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN 70 mg/2 800 IU tablety
Jedna tableta obsahuje 70 mg kyseliny alendronové (jako trihydrát natrium-alendronátu) a 70 mikrogramů (2 800 IU) cholekalciferolu (vitaminu D_3).

Pomocné látky se známým účinkem
Jedna tableta obsahuje 87 mg laktózy a 14 mg sacharózy.

ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN 70 mg/5 600 IU tablety
Jedna tableta obsahuje 70 mg kyseliny alendronové (jako trihydrát natrium-alendronátu) a 140 mikrogramů (5 600 IU) cholekalciferolu (vitaminu D_3).

Pomocné látky se známým účinkem
Jedna tableta obsahuje 59 mg laktózy a 27 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN 70 mg/2 800 IU tablety
Podlouhlé bílé až téměř bílé, mramorované bikonvexní tablety s vyraženým 2800 na jedné straně, 12,3 ± 0,2 dlouhé a 6,5 ± 0,2 mm široké.

ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN 70 mg/5 600 IU tablety
Podlouhlé bílé až téměř bílé, mramorované bikonvexní tablety s vyraženým 5600 na jedné straně, 11,4 ± 0,2 dlouhé a 7,2 ± 0,2 mm široké.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN je indikován k léčbě postmenopauzální osteoporózy u žen s rizikem insuficience vitaminu D. Snižuje riziko fraktur obratlů a celkového proximálního femuru.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna tableta jednou týdně.

Pacientky je nutno poučit, že pokud vynechají dávku přípravku ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN, mají užít jednu tabletu ráno poté, co si vzpomenou. Nesmějí užít dvě tablety ve stejný den, ale mají se vrátit k užívání jedné tablety jednou týdně v původně zvolený den.

Kvůli povaze chorobného procesu u osteoporózy je přípravek ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN určen k dlouhodobému užívání.
Optimální délka léčby osteoporózy bisfosfonáty nebyla stanovena. Potřeba pokračující léčby má být pravidelně přehodnocována na základě přínosů a potenciálních rizik přípravku ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN individuálně u každé pacientky, zejména po 5 nebo více letech podávání.

Je-li příjem vápníku v potravě neadekvátní, pak pacientky mají dostávat doplňkově kalcium (viz bod 4.4). Individuálně je nutno zvážit dodatečné doplňkové podávání vitaminu D podle celkového příjmu vitaminu D z vitaminových a potravinových doplňků.

ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN 70 mg/2 800 IU tablety
Ekvivalence 2 800 IU vitaminu D_3 jednou týdně v přípravku ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN k dennímu dávkování 400 IU vitaminu D nebyla hodnocena.

ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN70 mg/5 600 IU tablety
Ekvivalence 5 600 IU vitaminu D_3 jednou týdně v přípravku ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN k dennímu dávkování 800 IU vitaminu D nebyla hodnocena.

Starší pacientky
V klinických studiích nebyl zjištěn žádný rozdíl v účinnosti ani profilu bezpečnosti alendronátu v závislosti na věku. Proto není nutno dávkování u starších pacientek nijak upravovat.

Porucha funkce ledvin
Přípravek ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN se u pacientek s poruchou funkce ledvin, u kterých je hodnota clearance kreatininu nižší než 35 ml/min, kvůli nedostatku zkušeností nedoporučuje. U pacientek s clearance kreatininu vyšší než 35 ml/min není nutno dávkování nijak upravovat.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Děti mladší 18 let nesmějí tento přípravek užívat, protože pro kombinaci kyselina alendronová/cholekalciferol nejsou k dispozici žádné údaje. V současnosti dostupné údaje pro kyselinu alendronovou u pediatrické populace jsou popsány v bodě 5.1.

Způsob podání

Perorální podání.

K zajištění dostatečného vstřebávání alendronátu:

Přípravek ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN je nutno užívat pouze s vodou (nikoli minerální vodou) nejméně 30 minut před prvním jídlem, nápojem nebo léčivým přípravkem daného dne (včetně antacid, doplňků vápníku a vitaminů). Jiné nápoje (včetně minerální vody), potraviny a některé léčivé přípravky mohou absorpci alendronátu snížit (viz bod 4.5 a bod 4.8).

Následující pokyny musí být přesně dodržovány, aby se minimalizovalo riziko podráždění jícnu a s tím spojených nežádoucích účinků (viz bod 4.4):

- Přípravek ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN se musí užívat až poté, co pacientka ráno vstane, a je nutno jej zapít plnou sklenicí vody (ne méně než 200 ml).

- Pacientky musí polykat tablety přípravku ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN pouze celé. Pacientky nesmějí tabletu drtit ani kousat ani nechat rozpustit v ústech vzhledem k možnosti orofaryngeální ulcerace.

- Pacientky si nesmějí po užití přípravku ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN lehnout po dobu alespoň 30 minut a dokud nesní první jídlo dne.

- Přípravek ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN se nesmí užívat před spaním nebo předtím, než pacientka ráno vstane.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

- Abnormality jícnu a další faktory, které zpomalují jeho vyprazdňování, jako je striktura nebo achalazie.

- Neschopnost stát nebo sedět vzpřímeně alespoň 30 minut.

- Hypokalcemie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Alendronát

Nežádoucí účinky v horní části gastrointestinálního traktu
Alendronát může způsobit lokální podráždění sliznice horní části gastrointestinálního traktu. Vzhledem k možnosti zhoršení základního onemocnění je opatrnost nutná v případech, kdy se alendronát podává pacientkám s aktivními poruchami funkce horní části gastrointestinálního traktu, jako je dysfagie, onemocnění jícnu, gastritida, duodenitida, vředy, případně závažné onemocnění gastrointestinálního traktu v nedávné minulosti (během předešlého roku), jako je peptický vřed nebo aktivní krvácení do gastrointestinálního traktu nebo operace v horní části gastrointestinálního traktu, kromě pyloroplastiky (viz bod 4.3). U pacientek, u kterých byl diagnostikován Barretův jícen, musí předepisující lékař individuálně zvážit přínosy léčby a možná rizika při podání alendronátu.

U pacientek užívajících alendronát byly popsány reakce jícnu (někdy závažné a vyžadující hospitalizaci) jako například ezofagitida, jícnové vředy a eroze jícnu, po nichž ojediněle následovala striktura jícnu. Lékaři proto musí pozorně sledovat jakékoli případné známky nebo příznaky signalizující možnou reakci jícnu a pacientky je nutno poučit o tom, aby – pokud se u nich objeví příznaky podráždění jícnu, jako je dysfagie, bolest při polykání nebo retrosternální bolest nebo pálení žáhy, které se objeví nově nebo se zhorší – alendronát vysadily a vyhledaly lékařskou pomoc (viz bod 4.8).

Ukázalo se, že riziko závažných nežádoucích účinků stoupá u pacientek, které nedodržují správný způsob užívání alendronátu a/nebo které pokračují v užívání alendronátu i po objevení se příznaků, které mohou znamenat ezofageální dráždění. Proto je velice důležité, aby pacientky dostaly všechny

pokyny k užívání a aby jim porozuměly (viz bod 4.2). Pacientky musí být informovány, že zanedbání těchto pokynů může zvýšit riziko ezofageálních problémů.

Během rozsáhlých klinických studií nebylo pozorováno zvýšené riziko, ale po uvedení na trh byly vzácně hlášeny žaludeční a jícnové vředy, některé z nich byly závažné a s komplikacemi (viz bod 4.8).

Osteonekróza čelisti
Osteonekróza čelisti, obecně v souvislosti s extrakcí zubu a/nebo lokální infekcí (včetně osteomyelitidy), byla hlášena u pacientů s nádorovým onemocněním, kteří dostávali léčebné režimy zahrnující bisfosfonáty podávané zejména intravenózně. Mnoho z těchto pacientů také dostávalo chemoterapii nebo kortikosteroidy. Osteonekróza čelisti byla také hlášena u pacientů s osteoporózou, kteří dostávali perorální bisfosfonáty.

Při posuzování individuálního rizika vzniku osteonekrózy čelisti se musí vzít v úvahu následující rizikové faktory:
- účinnost bisfosfonátu (nejvyšší má kyselina zoledronová), způsob podání (viz výše) a kumulativní dávka
- nádorové onemocnění, chemoterapie, radioterapie, kortikosteroidy, inhibitory angiogeneze, kouření
- onemocnění zubů v anamnéze, špatná ústní hygiena, periodontální nemoc, invazivní zubní zákroky a nepadnoucí zubní protézy

Před léčbou perorálními bisfosfonáty je třeba u pacientek se špatným stavem zubů zvážit zubní prohlídku a provedení příslušných preventivních zákroků.

Pokud je to možné, mají se tyto pacientky při léčbě vyhnout invazivním stomatologickým výkonům. U pacientek, u kterých se při léčbě bisfosfonáty objevila osteonekróza čelisti, může stomatologická operace zhoršit stav. Pro pacientky, které vyžadují stomatologický zákrok, nejsou žádné dostupné údaje, které by naznačovaly, zda přerušení léčby bisfosfonáty snižuje riziko osteonekrózy čelisti. Klinické posouzení ošetřujícího lékaře má být vodítkem pro plán léčby každé pacientky založený na individuálním posouzení poměru přínos/riziko.

Během léčby bisfosfonáty musí být všechny pacientky vyzvány k dodržování ústní hygieny, musí chodit na pravidelné zubní prohlídky a hlásit všechny příznaky z oblasti dutiny ústní, jako jsou uvolněné zuby, bolesti zubů nebo otok.

Osteonekróza zevního zvukovodu
V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byla hlášena osteonekróza zevního zvukovodu, zejména při dlouhodobém podávání. Mezi možné rizikové faktory osteonekrózy zevního zvukovodu patří používání steroidů a chemoterapie a/nebo lokální rizikové faktory, jako například infekce nebo trauma. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientek léčených bisfosfonáty, které mají ušní příznaky, jako je bolest nebo výtok, nebo chronické infekce ucha.

Bolest svalové a kosterní soustavy
Pacienti užívající bisfosfonáty uváděli bolest kostí, kloubů a/nebo svalů. Podle zkušeností po uvedení přípravku na trh byly tyto příznaky pouze vzácně závažné a/nebo invalidizující (viz bod 4.8). Doba od nástupu příznaků se pohybovala od jednoho dne do několika měsíců po zahájení léčby. Po vysazení léčby došlo u většiny pacientů ke zmírnění příznaků. U menší skupiny pacientů došlo při opětovné expozici stejnému přípravku nebo jinému bisfosfonátu k recidivě příznaků.

Atypické zlomeniny femuru
Při léčbě bisfosfonáty byly hlášeny atypické subtrochanterické a diafyzální fraktury femuru, především u pacientů podstupujících dlouhodobou léčbu osteoporózy. Tyto příčné nebo krátké šikmé fraktury se mohou objevit kdekoli po celé délce stehenní kosti, od oblasti těsně pod malým

trochanterem až do části těsně nad suprakondylickým rozšířením. Tyto fraktury se objevují po minimálním nebo žádném traumatu, přičemž u některých pacientů se objevují bolesti ve stehně nebo tříslech, často doprovázené obrazem stresových fraktur týdny až měsíce před projevy úplné fraktury femuru. Fraktury jsou často oboustranné; proto je nutno u pacientek léčených bisfosfonáty s frakturou diafýzy femuru vyšetřit kontralaterální femur. Rovněž bylo hlášeno špatné hojení těchto fraktur. V průběhu vyšetřování pacientek s podezřením na atypickou frakturu femuru je nutno na základě individuálního vyhodnocení poměru rizik a přínosů zvážit ukončení léčby bisfosfonáty.
Během léčby bisfosfonáty je nutno pacientky poučit, aby hlásily veškeré bolesti v oblasti stehna, kyčle nebo třísla, přičemž každá pacientka udávající takové symptomy musí být vyšetřena na neúplnou frakturu femuru.

Porucha funkce ledvin
Nedoporučuje se podávat přípravek ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN pacientkám s poruchou renální funkce v případech, kdy je hodnota clearance kreatininu nižší než 35 ml/min (viz bod 4.2).

Metabolismus kostí a minerálů
Je třeba vzít v úvahu jiné příčiny osteoporózy než deficit estrogenu a stárnutí.

Hypokalcemie musí být upravena před začátkem léčby přípravkem ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN (viz bod 4.3). Jiné poruchy minerálního metabolismu (jako je nedostatek vitaminu D a hypoparatyreoidismus) mají být také účinně léčeny před zahájením léčby tímto přípravkem. Obsah vitaminu D v přípravku ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN není vhodný k úpravě deficitu vitaminu D. U pacientek s uvedenými stavy je nutno během léčby přípravkem ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN sledovat sérové koncentrace vápníku a příznaky hypokalcemie.

Vzhledem k pozitivním účinkům alendronátu na zvyšování kostní mineralizace může dojít k poklesu sérových koncentrací kalcia a fosfátu, zvláště u pacientek, které užívají glukokortikoidy, u nichž může být vstřebávání vápníku zhoršeno. Tento pokles je obvykle malý a asymptomatický. Byly však zaznamenány ojedinělé zprávy o symptomatické hypokalcemii, která byla občas závažná a často se vyskytla u pacientek s predisponujícími onemocněními (např. hypoparatyreoidismem, deficitem vitaminu D a malabsorpcí vápníku) (viz bod 4.8).

Cholekalciferol
Pokud se vitamin D_3 podává pacientkám s onemocněním souvisejícím s neregulovanou nadměrnou tvorbou kalcitriolu (např. s leukemií, lymfomem, sarkoidózou), může zvyšovat stupeň hyperkalcemie a/nebo hyperkalciurie. U těchto pacientek je třeba sledovat koncentrace vápníku v moči a v séru.

U pacientek s malabsorpcí může docházet k nedostatečnému vstřebávání vitaminu D_3.

Pomocné látky
Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu a sacharózu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharázo-isomaltázovou deficiencí nemají tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Alendronát
Je pravděpodobné, že potraviny a nápoje (včetně minerální vody), kalciové doplňky, antacida a některé perorálně užívané léčivé přípravky budou interferovat s absorpcí alendronátu. Proto musí

pacientky po užití alendronátu počkat alespoň 30 minut před tím, než perorálně užijí nějaký další přípravek (viz body 4.2 a 5.2).

Jelikož užívání nesteroidních antirevmatik je spojeno s drážděním gastrointestinálního traktu, je při jejich současném podávání s alendronátem nutná opatrnost.

Cholekalciferol
Olestra, minerální oleje, orlistat a sekvestranty žlučových kyselin (např. cholestyramin, kolestipol) mohou negativně ovlivnit vstřebávání vitaminu D. Antikonvulziva, cimetidin a thiazidy mohou zvýšit katabolismus vitaminu D. Individuálně lze zvážit další doplňky vitaminu D.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN je určen k použití pouze u žen po menopauze, a proto se nesmí používat během těhotenství nebo u kojících žen.

Těhotenství
Údaje o podávání alendronátu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Alendronát podávaný březím potkaním samicím vyvolával dystokii v souvislosti s hypokalcemií (viz bod 5.3). Studie prováděné na zvířecích modelech prokázaly hyperkalcemii a reprodukční toxicitu při podávání vysokých dávek vitaminu D (viz bod 5.3). Přípravek ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN se během těhotenství nesmí používat.

Kojení
Není známo, zda se alendronát/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Cholekalciferol a některé z jeho aktivních metabolitů přecházejí do mateřského mléka. Přípravek ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN se v období kojení nesmí používat.

Fertilita
Bisfosfonáty jsou inkorporovány do kostní matrix, z níž se postupně uvolňují po řadu let. Množství bisfosfonátu inkorporované do dospělé kosti, a tedy množství, které je dostupné ke zpětnému uvolňování do systémové cirkulace, je přímo závislé na dávce a době, po kterou je bisfosfát užíván (viz bod 5.2). Ohledně rizika pro lidský plod nejsou k dispozici žádné údaje. Existuje však teoretické riziko poškození plodu, zejména kostry, pokud žena po dokončení léčby bisfosfonáty otěhotní. Vliv proměnných, jako je doba mezi ukončením léčby bisfosfonáty a otěhotněním, konkrétní užívaný bisfosfonát a způsob podání (intravenózní versus perorální), na míru rizika nebyl hodnocen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacientky mohou zaznamenat určité nežádoucí účinky (např. rozmazané vidění, závrať a silnou bolest kostí, svalů nebo kloubů (viz bod 4.8)), které mohou ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu
Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou nežádoucí účinky v horní části gastrointestinálního traktu, včetně bolesti břicha, dyspepsie, jícnových vředů, dysfagie, břišní distenze a regurgitace kyselého obsahu žaludku (> 1 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v klinických studiích s alendronátem a/nebo po jeho uvedení na trh.

U kombinace alendronátu a cholekalciferolu nebyly zjištěny žádné další nežádoucí účinky.

Četnosti výskytu jsou definovány jako: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100, < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000, < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000, < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000).

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	Vzácné	hypersenzitivní reakce včetně kopřivky a angioedému
Poruchy metabolismu a výživy	Vzácné	symptomatická hypokalcemie, často v souvislosti s predisponujícími stavy.[§]
Poruchy nervového systému	Časté	bolest hlavy, závrať[†]
	Méně časté	dysgeuzie[†]
Poruchy oka	Méně časté	zánět oka (uveitida, skleritida nebo episkleritida)
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	vertigo[†]
	Velmi vzácné	osteonekróza zevního zvukovodu (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů)
Gastrointestinální poruchy	Časté	bolest břicha, dyspepsie, zácpa, průjem, plynatost, jícnový vřed*, dysfagie*, břišní distenze, regurgitace kyselého obsahu žaludku
	Méně časté	nauzea, zvracení, gastritida, ezofagitida*, jícnové eroze*, melena[†]
	Vzácné	striktura jícnu*, orofaryngeální ulcerace*, výskyt PUB (*perforation, ulcers, bleeding* = perforace, ulcerace, krvácení) v horní části gastrointestinálního traktu[§]
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	alopecie[†], pruritus[†]
	Méně časté	vyrážka, erytém
	Vzácné	vyrážka s fotosenzitivitou, těžké kožní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy[†]
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	muskuloskeletální (kosti, svaly nebo klouby) bolest, někdy silná[†§]
	Časté	otok kloubů[†]
	Vzácné	osteonekróza čelisti[‡§], atypické subtrochanterické a diafyzální fraktury femuru (nežádoucí účinek celé třídy bisfosfonátů)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	asténie[†], periferní edém[†]

	Méně časté	přechodné příznaky podobné příznakům reakce akutní fáze (myalgie, malátnost a vzácně horečka), obvykle v souvislosti se zahájením léčby†

§Viz bod 4.4
†Četnost v klinických studiích byla ve skupině, jíž byl podáván léčivý přípravek, a ve skupině léčené placebem, podobná.
**Viz body 4.2 a 4.4*
‡Tento nežádoucí účinek byl zjištěn v rámci sledování po uvedení přípravku na trh. Četnost „vzácné" byla odhadnuta na základě relevantních klinických studií.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Alendronát
Symptomy
Výsledkem předávkování při perorálním podání může být hypokalcemie, hypofosfatemie a nežádoucí účinky na horní část gastrointestinálního traktu, jako je žaludeční nevolnost, pyróza, ezofagitida, gastritida nebo tvorba vředů.

Léčba
Ohledně léčby předávkování alendronátem nejsou k dispozici žádné konkrétní informace. V případě předávkování přípravkem ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN je třeba podat mléko nebo antacida, které vážou alendronát. Vzhledem k riziku podráždění jícnu se nesmí vyvolávat zvracení a pacientka musí zůstat ve vzpřímené poloze.

Cholekalciferol
Během dlouhodobější léčby celkově zdravých dospělých dávkou nižší než 10 000 IU/den nebyla prokázána toxicita vitaminu D. V klinické studii zdravých dospělých užívajících vitamin D_3 v dávce 4 000 IU denně po dobu až pěti měsíců nedošlo k rozvoji hyperkalciurie ani hyperkalcemie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii nemocí kostí, bisfosfonáty, kombinace, ATC kód: M05BB03

Mechanismus účinku

Alendronát

Natrium-alendronát je bisfosfonát, který zabraňuje resorpci kosti osteoklasty bez přímého účinku na tvorbu kosti. Preklinické studie prokázaly preferenční lokalizaci alendronátu na místa aktivní resorpce. Aktivita osteoklastů je inhibována, ale shromažďování ani připojování osteoklastů není ovlivněno. Kost vytvořená během léčby alendronátem vykazuje normální kvalitu.

Cholekalciferol (vitamin D_3)
Vitamin D_3 vzniká v kůži přeměnou 7-dehydrocholesterolu na vitamin D_3 působením ultrafialového světla. Při nedostatečné expozici slunečnímu záření představuje vitamin D_3 základní živinu v potravě. Vitamin D_3 se přeměňuje v játrech na 25-hydroxyvitamin D_3 a uchovává se až do doby, kdy je ho zapotřebí. Přeměna na aktivní kalcium-mobilizující hormon 1,25-dihydroxyvitamin D_3 (kalcitriol) v ledvinách je přísně regulována. Hlavním úkolem 1,25-dihydroxyvitaminu D_3 je zvýšit vstřebávání vápníku a fosfátů ve střevě a rovněž regulovat sérové koncentrace vápníku, vylučování vápníku a fosfátů ledvinami, tvorbu kostí a jejich resorpci.

K normální tvorbě kostí je zapotřebí vitaminu D_3. Nedostatek vitaminu D vzniká při nedostatečné expozici slunečnímu záření a nedostatečném příjmu v potravě. Deficit vede k negativní vápníkové bilanci, úbytku kostní hmoty a zvýšenému riziku kostních zlomenin. V těžkých případech vede nedostatek k sekundárnímu hyperparatyroidismu, hypofosfatemii, slabosti proximálního svalstva a osteomalacii, což dále zvyšuje nebezpečí pádů a zlomenin u jedinců s osteoporózou. Vitamin D podávaný formou doplňků stravy snižuje tato rizika a jejich důsledky.

Osteoporóza je definována jako kostní minerální denzita (BMD, *bone mineral density*) páteře nebo proximálního femuru 2,5 směrodatné odchylky (SD, *standard deviations*) pod průměrnou hodnotou normální mladé populace nebo jako předchozí osteoporotická (neboli křehká) zlomenina (*fragility fracture*) bez ohledu na BMD.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie s alendronátem (70 mg)/vitaminD_3 (2 800 IU/5600 IU)
Účinek alendronátu/vitaminu D_3 (70 mg/2 800 IU) na hodnoty vitaminu D byl prokázán v 15týdenní mezinárodní studii, do níž bylo zařazeno 682 postmenopauzálních žen s osteoporózou (výchozí sérové koncentrace 25-hydroxyvitaminu D: průměr 56 nmol/l [22,3 ng/ml]; rozmezí 22,5–225 nmol/l [9–90 ng/ml]). Pacientky dostávaly nízkou dávku kombinace alendronát/vitamin D_3 (70 mg/2 800 IU) nebo alendronát v dávce 70 mg (n = 332) jednou týdně; další doplňky s vitaminem D byly zakázány. Po 15 týdnech léčby byly průměrné sérové hladiny 25-hydroxyvitaminu D statisticky významně vyšší (26 %) ve skupině s alendronátem/vitaminem D_3 (70 mg/2 800 IU) (56 nmol/l [23 ng/ml]) než ve skupině užívající pouze alendronát (46 nmol/l [18,2 ng/ml]). Procento pacientek s deficitem vitaminu D (sérové koncentrace 25-hydroxyvitaminu D < 37,5 nmol/l [< 15 ng/ml]) se při užívání alendronátu/vitaminu D_3 (70 mg/2 800 IU) oproti užívání samotného alendronátu do 15. týdne statisticky významně snížilo o 62,5 % (12 % oproti 32 % v uvedeném pořadí). Procento pacientek s deficitem vitaminu D (sérové koncentrace 25-hydroxyvitaminu D < 22,5 nmol/l [< 9 ng/ml]) se při užívání alendronátu/vitaminu D_3 (70 mg/2 800 IU) oproti užívání samotného alendronátu statisticky významně snížilo o 92 % (1 % oproti 13 % v uvedeném pořadí). V uvedené studii se průměrné koncentrace 25-hydroxyvitaminu D u pacientek s deficitem vitaminu D při výchozím vyšetření (25-hydroxyvitamin D, 22,5 až 37,5 nmol/l [9 až < 15 ng/ml]) po 15 týdnech zvýšily ze 30 nmol/l (12,1 ng/ml) na 40 nmol/l (15,9 ng/ml) ve skupině užívající alendronát/vitamin D_3 (70 mg/2 800 IU) (n = 75) a klesly z výchozí hodnoty 30 nmol/l (12,0 ng/ml) na 26 nmol/l (10,4 ng/ml) po 15 týdnech ve skupině užívající samotný alendronát (n = 70). Mezi léčebnými skupinami nebyly žádné rozdíly v sérových koncentracích vápníku, fosfátů ani v koncentraci vápníku ve 24hodinovém vzorku moči.

Účinek alendronátu/vitaminu D_3 (70 mg/2 800 IU) a dalšího vitamínu D_3 2 800 IU do celkové hodnoty vitaminu D_3 5 600 IU jednou týdně byl prokázán ve 24týdenní pokračovací studii, která zahrnovala 619 post-menopauzálních žen s osteoporózou. Pacientky ve skupině Vitamin D_3 2 800 dostávaly alendronát/vitamin D_3 (70 mg/2 800 IU) (n = 299) a pacientky ve skupině Vitamin D_3 5 600 dostávaly alendronát/vitamin D_3 (70 mg/2 800 IU) a dalších 2 800 IU vitaminu D_3 (n = 309) jednou týdně; další

doplňky vitaminu D byly povoleny. Po 24 týdnech léčby byly průměrné hladiny 25-hydroxyvitaminu D v séru významně vyšší ve skupině Vitamin D_3 5 600 (69 nmol/l [27,6 ng/ml]) než ve skupině Vitamin D_3 2 800 (64 nmol/l [25,5 ng/ml]). Procento pacientek s deficitem vitaminu D_3 bylo 5,4 % ve skupině Vitamin D_3 2 800 oproti 3,2 % ve skupině Vitamin D_3 5 600 během 24týdenní studie. Procento pacientek s deficitem vitaminu D bylo 0,3 % ve skupině Vitamin D_3 2 800 oproti nule ve skupině Vitamin D_3 5 600. Mezi oběma skupinami nebyly žádné rozdíly v průměrných hodnotách vápníku v séru, fosfátu v séru nebo vápníku ze 24hodinového sběru moče. Procento pacientek s hyperkalciurií na konci 24týdenní studie nebylo statisticky rozdílné mezi oběma skupinami.

Studie s alendronátem
Terapeutická ekvivalence alendronátu podávaného jednou týdně v dávce 70 mg (n = 519) a alendronátu v dávce 10 mg denně (n = 370) byla prokázána v jednoleté multicentrické studii postmenopauzálních žen s osteoporózou.
Průměrné zvýšení vůči výchozí hodnotě BMD bederní páteře po jednom roce dosáhlo 5,1 % (95% CI: 4,8–5,4 %) ve skupině s dávkou 70 mg jednou týdně a 5,4 % (95% CI: 5,0–5,8 %) ve skupině 10 mg jednou denně. Průměrné zvýšení hodnoty BMD dosáhlo v krčku femuru ve výše uvedených skupinách 2,3 %, resp. 2,9 % a v celkovém proximálním femuru 2,9 %, resp. 3,1 %. Pokud se týče zvýšení hodnot BMD na jiných místech kostry, byly si obě léčebné skupiny také podobné.

Účinky alendronátu na kostní hmotu a četnost fraktur u postmenopauzálních žen byly hodnoceny ve dvou počátečních studiích účinnosti shodného uspořádání (n = 994) a ve studii FIT (*Fracture Intervention Trial*, n = 6 459).

V počátečních studiích účinnosti se průměrná hodnota BMD zvýšila při podávání alendronátu v dávce 10 mg/den ve srovnání s placebem po třech letech o 8,8 % v páteři, o 5,9 % v krčku femuru a o 7,8 % v trochanteru femuru. Významně se zvýšila i celková hodnota BMD. U pacientek léčených alendronátem došlo ve srovnání s pacientkami, které dostávaly placebo, ke 48% snížení (alendronát 3,2 % versus placebo 6,2 %) četnosti zlomenin jednoho nebo více obratlů. Ve dvouletém prodloužení těchto studií se hodnota BMD v páteři a v trochanteru femuru dále zvyšovala, přičemž hodnoty BMD v krčku femuru a celé kostry zůstaly zachovány.

Studie FIT sestávala ze dvou placebem kontrolovaných studií s denním podáváním alendronátu (5 mg denně po dobu dvou let a 10 mg denně po dobu buď jednoho nebo dvou dalších let):

- FIT 1: tříletá studie zahrnující 2 027 pacientek, které měly před výchozím vyšetřením minimálně jednu (kompresivní) zlomeninu obratle. V této studii snížil denně podávaný alendronát incidenci ≥ 1 nové zlomeniny obratle o 47 % (alendronát 7,9 % versus placebo 15,0 %). Navíc bylo zjištěno statisticky významné snížení výskytu zlomenin celkového proximálního femuru (1,1 % versus 2,2 %, snížení o 51 %).

- FIT 2: čtyřletá studie zahrnující 4 432 pacientek s nízkou hodnotou kostní hmoty, ale bez zlomeniny obratle před výchozím vyšetřením. V této studii byl při analýze podskupin žen s osteoporózou (37 % celkové populace, které odpovídají výše uvedené definici osteoporózy) pozorován statisticky významný rozdíl v incidenci zlomenin celkového proximálního femuru (alendronát 1,0 % versus placebo 2,2 %, snížení o 56 %) a v incidenci ≥ 1 zlomeniny obratle (2,9 % versus 5,8 %, snížení o 50 %).

Nálezy v laboratorních testech
V klinických studiích byl pozorován asymptomatický, přechodný a mírný pokles sérového kalcia a fosfátu přibližně u 18 % (kalcium) a 10 % (fosfát) pacientek užívajících alendronát v dávce 10 mg/den, zatímco u pacientek užívajících placebo došlo ke snížení hladiny kalcia v séru u 12 % a došlo ke snížení hladiny fosfátu v séru 3 % pacientek. Incidence snížení hladiny sérového kalcia na < 8,0 mg/100 ml (2,0 mmol/l) a sérového fosfátu na ≤ 2,0 mg/100 ml (0,65 mmol/l) však byla podobná u obou léčebných skupin.

Pediatrická populace
Natrium-alendronát byl hodnocen u malého počtu pacientek s osteogenesis imperfecta mladších 18 let. Výsledky nejsou dostačující k tomu, aby podpořily podávání natrium-alendronátu pediatrickým pacientkám s osteogenesis imperfecta.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Alendronát

Absorpce
Ve srovnání s referenční intravenózní dávkou činila průměrná biologická dostupnost alendronátu (podaného perorálně v dávce 5–70 mg po celonočním lačnění a 2 hodiny před standardizovanou snídaní) u žen 0,64 %. Biologická dostupnost se podobně snížila odhadem na 0,46 %, pokud se alendronát podal hodinu před standardizovanou snídaní, a na 0,39 % při jeho podání půl hodiny před standardizovanou snídaní. Ve studiích osteoporózy byl alendronát účinný, pokud se podal alespoň 30 minut před prvním jídlem nebo nápojem, požitým v daný den.

Alendronátová složka v kombinované tabletě alendronát/vitamin D_3 (70 mg/2 800 IU) a v kombinované tabletě alendronát/vitamin D_3 (70 mg/5 600 IU) je bioekvivalentní s tabletou alendronátu o síle 70 mg.

Biologická dostupnost alendronátu byla zanedbatelná v případě, kdy byl podán společně nebo do dvou hodin po standardizované snídani. Podání alendronátu společně s kávou či pomerančovým džusem snížilo jeho biologickou dostupnost o 60 %.

U zdravých jedinců nevedlo perorální podávání prednisonu (20 mg třikrát denně po dobu pěti dní) ke klinicky významné změně v perorální biologické dostupnosti alendronátu (průměrné zvýšení se pohybovalo v rozmezí od 20 % do 44 %).

Distribuce
Studie na potkanech ukázaly, že alendronát je po podání intravenózní dávky 1 mg/kg přechodně distribuován do měkkých tkání, poté však dochází k jeho rychlé redistribuci do kostní tkáně nebo vyloučení močí. Průměrný distribuční objem u člověka činí v rovnovážném stavu, mimo kostní tkáň, nejméně 28 litrů. Plazmatické koncentrace jsou po perorálním podání terapeutické dávky příliš nízké pro analytickou detekci (méně než 5 ng/ml). Na plazmatické proteiny se váže přibližně 78 % léčiva.

Biotransformace
Ani u člověka, ani u zvířat nebylo prokázáno, že by se alendronát metabolizoval.

Eliminace
Po podání jednotlivé intravenózní dávky alendronátu značeného radioaktivním ^{14}C bylo přibližně 50 % radioaktivity vyloučeno močí během 72 hodin. Radioaktivita ve stolici byla minimální nebo nebyla vůbec detekována. Po intravenózním podání 10 mg alendronátu činila renální clearance 71 ml/min a systémová clearance nepřekročila hodnotu 200 ml/min. Plazmatické koncentrace poklesly po intravenózním podání během šesti hodin o více než 95 %. Terminální poločas alendronátu u člověka je podle jeho uvolňování ze skeletu odhadován na více než deset let. Alendronát není u potkanů vylučován prostřednictvím ani acidického, ani bazického transportního systému ledvin. Předpokládáme proto, že vylučování tohoto léčiva u člověka neinterferuje s vylučováním ostatních přípravků těmito systémy.

Cholekalciferol

Absorpce
U zdravých dospělých jedinců (mužů i žen) byla po podání kombinace alendronát/vitamin D3 (70 mg/2 800 IU) ve formě tablet po celonočním lačnění a dvě hodiny před jídlem průměrná plocha pod křivkou sérových koncentrací vitaminu D_3 (nekorigovaná pro koncentrace endogenního vitaminu D_3) v závislosti na čase
($AUC_{0\text{-}120\ hod}$) 296,4 ng•hod/ml. Průměrná maximální sérová koncentrace (C_{max}) vitaminu D_3 byla 5,9 ng/ml a medián doby do dosažení maximálních koncentrací (T_{max}) byl 12 hodin. Biologická dostupnost 2 800 IU vitaminu D_3 v alendronátu/vitaminu D_3 (70 mg/2 800 IU) je podobná jako pro 2 800 IU vitaminu D_3 podaného samostatně.

U zdravých dospělých jedinců (mužů i žen) byla po podání kombinace alendronátu/vitaminu D_3 (70 mg/5 600 IU) ve formě tablet po celonočním lačnění a dvě hodiny před jídlem průměrná plocha pod křivkou sérových koncentrací vitaminu D_3 (nekorigovaná pro koncentrace endogenního vitaminu D_3) v závislosti na čase ($AUC_{0\text{-}80\ hod}$) 490,2 ng•hod/ml. Průměrná maximální sérová koncentrace (C_{max}) vitaminu D_3 byla 12,2 ng/ml a průměrná doba dosažení maximálních sérových koncentrací (T_{max}) byla 10,6 hodin. Biologická dostupnost 5 600 IU vitaminu D_3 v alendronátu/vitaminu D_3 (70 mg/5 600 IU) je podobná jako pro 5 600 IU vitaminu D_3 podaného samostatně.

Distribuce
Po vstřebání se vitamin D_3 dostává do krve jako součást chylomikronů. Dochází k rychlé distribuci vitaminu D_3, hlavně do jater, kde se biotransformuje na 25-hydroxyvitamin D_3, hlavní formu ukládání vitaminu D_3 v organizmu. Menší množství se distribuuje do tukové a svalové tkáně, kde se ukládá v podobě vitaminu D_3 pro pozdější uvolňování do oběhu. V krvi se vitamin D_3 váže na protein vážící vitamin D (*vitamin D-binding protein*).

Biotransformace
Vitamin D_3 se rychle metabolizuje hydroxylací v játrech na 25-hydroxyvitamin D_3 a následně v ledvinách na 1,25-dihydroxyvitamin D_3, který představuje biologicky účinnou formu. Před vyloučením dochází k další hydroxylaci. Malé procento vitaminu D_3 podstupuje před vyloučením glukuronidaci.

Eliminace
Po aplikaci radioaktivně značeného vitaminu D_3 zdravým jedincům dosáhla průměrná hodnota vyloučení radioaktivity močí po 48 hodinách 2,4 %, přičemž průměrná hodnota vyloučení radioaktivity stolicí po 4 dnech činila 4,9 %. V obou případech představovala zjištěná vyloučená radioaktivita téměř výhradně metabolity mateřské látky. Průměrný poločas vitaminu D_3 v séru po jedné perorálně podané dávce alendronátu/vitaminu D_3 (70 mg/2 800 IU) je přibližně 24 hodin.

Porucha funkce ledvin
Předklinické studie prokázaly, že alendronát, který není deponován v kostní tkáni, je velmi rychle vyloučen do moči. Nebyl podán žádný důkaz o saturaci vychytávání přípravku kostí u zvířat při dlouhodobém intravenózním podávání kumulativních dávek až do dávky 35 mg/kg. Ačkoliv nejsou k dispozici žádné klinické údaje, lze očekávat, že stejně jako u zvířat, tak i u pacientek s poruchou funkce ledvin bude vylučování alendronátu ledvinami sníženo. Proto lze očekávat poněkud zvýšenou akumulaci alendronátu u pacientek s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Žádné neklinické studie s kombinací alendronátu a cholekalciferolu nebyly provedeny.

Alendronát
Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie na potkanech ukázaly, že podávání alendronátu v průběhu březosti vedlo

u samic během porodu k dystokii, která souvisela s hypokalcemií. Vysoké dávky podávané potkanům ve studiích vedly ke zvýšené incidenci neúplné osifikace plodu. Význam tohoto zjištění pro člověka není známý.

Cholekalciferol
Ve studiích se zvířaty byla při dávkách mnohem vyšších, než je terapeutické rozmezí pro člověka, pozorována reprodukční toxicita.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza 102
Laktóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Magnesium-stearát
Čištěný slunečnicový olej
Butylhydroxytoluen
Želatina
Sacharóza
Kukuřičný škrob
Křemičitan hořečnato-hlinitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN 70 mg/2 800 IU tablety
Al/Al blistry v krabičkách obsahujících 4 nebo 12 tablet.

ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN 70 mg/5 600 IU tablety
Al/Al blistry v krabičkách obsahujících 4 nebo 12 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN 70 mg/2 800 IU tablety: 87/115/22-C
ALENDRONIC ACID/VITAMIN D3 PHARMAGEN 70 mg/5 600 IU tablety: 87/116/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 7. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 7. 2024