

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva 70 mg/0,14 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje acidum alendronicum 70 mg jako natrii alendronas monohydricus a colecalciferolum (vitamin D₃) 5600 IU (140 mikrogramů).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 11,2 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Tablety ve tvaru tobolky, bílé až téměř bílé barvy, přibližně 12,7 mm x 6,4 mm, s vyraženým "A70" na jedné straně a "5600" na druhé straně tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva je indikován k léčbě postmenopauzální osteoporózy u žen s rizikem nedostatku vitamínu D, které nedostávají suplementaci vitamínem D. ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva snižuje riziko fraktur obratlů a proximálního konce femuru.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva jednou týdně.

Pacientky je nutno poučit, že v případě, že vynechají dávku přípravku ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva, mají užít jednu tabletu ráno poté, co si vzpomenou. Nemají užívat dvě tablety ve stejný den, ale mají opět užívat jednu tabletu jednou týdně v původně zvolený den.

Kvůli povaze chorobného procesu v rámci osteoporózy je ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva určen k dlouhodobému užívání. Optimální trvání léčby osteoporózy bisfosfonáty nebylo stanoveno. Potřeba pokračování léčby má být pravidelně revidována na základě přínosů a potenciálních rizik přípravku ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva u každé pacientky individuálně, zejména po 5 nebo více letech podávání.

Je-li příjem vápníku z potravy neadekvátní, pak pacientky mají dostávat doplňkově kalcium (viz bod 4.4). Ekvivalence 5600 IU vitamínu D₃ jednou týdně v přípravku ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva k dennímu dávkování vitamínu D 800 IU nebyla hodnocena.

Starší populace:

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

Porucha funkce ledvin:

Přípravek ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva se u pacientek s poruchou funkce ledvin, kde hodnota glomerulární filtrace je nižší než 35 ml/min, kvůli nedostatku zkušeností nedoporučuje. U pacientek s hodnotou glomerulární filtrace (GF) vyšší než 35 ml/min není nutno dávkování nijak upravovat.

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost přípravku ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Děti mladší 18 let nesmějí přípravek ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva užívat, protože k dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

K zajištění dostatečného vstřebávání alendronátu:

Přípravek ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva 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 mají být přesně dodržovány, aby se minimalizovalo riziko podráždění jícnu a s tím spojených nežádoucích reakcí (viz bod 4.4.):

- Přípravek ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva se musí užívat až poté, co pacientka vstane, a je nutno jej zapít plnou sklenicí vody (ne méně než 200 ml nebo 7 fl. oz.).
- Pacientky musí polykat tablety přípravku ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva pouze celé. Pacientky nesmějí tabletu drtit ani žvýkat nebo nechat rozpustit v ústech vzhledem k možnosti orofaryngeální ulcerace.
- Pacientky si nesmí po požití tablety lehnout až do doby po prvním jídle.
- Pacientky si nesmí po užití přípravku ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva lehnout po dobu alespoň 30 minut.
- Přípravek ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva se nesmí užívat před spaním nebo předtím, než pacientka ráno vstane.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku 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 Barrettův jícen, musí ošetřující lékař individuálně zvážit přínosy léčby a možná rizika při podávání 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 symptomy signalizující možnou reakci jícnu a pacientky je nutno poučit o tom, aby - pokud by se u nich objevily příznaky podráždění jícnu, jako je dysfagie, bolest při polykání nebo retrosternální bolest nebo pálení žáhy, které by se objevilo nově nebo se zhoršilo - alendronát vysadily a vyhledaly lékařskou pomoc (viz bod 4.8).

Ukázalo se, že riziko závažných nežádoucích reakcí stoupá u pacientek, které neužívají alendronát správně a/nebo které pokračují v užívání alendronátu i po objevení se symptomů, které mohou znamenat podráždění jícnu. Proto je velice důležité, aby byly pacientkám poskytnuty všechny pokyny pro užívání a aby jim pacientky porozuměly (viz bod 4.2). Pacientky mají být informovány, že zanedbání dodržení 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 duodenální 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 pacientek s maligním onemocněním, které měly léčebné režimy zahrnující bisfosfonáty podávané zejména intravenózně. Mnoho z těchto pacientek také dostávalo chemoterapii nebo kortikosteroidy. Osteonekróza čelisti byla také hlášena u pacientek s osteoporózou, které dostávaly perorální bisfosfonáty.

Při posuzování individuálního rizika vzniku osteonekrózy čelisti se mají vzít v úvahu následující rizikové faktory:

- účinek bisfosfonátu (nejvyšší má kyselina zoledronová), cesta podání (viz výše) a kumulativní dávka
- maligní onemocnění, chemoterapie, radioterapie, kortikosteroidy, kouření
- onemocnění zubů v anamnéze, špatná ústní hygiena, onemocnění periodontu, invazivní zubní zákroky a nepadnoucí zubní protézy

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

Pokud je to možné, měly by 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 potřebují stomatologické výkony, nejsou žádné dostupné údaje, které by naznačovaly, zda přerušení léčby bisfosfonáty snižuje riziko osteonekrózy čelisti. Klinické posouzení ošetřujícího lékaře by se mělo řídit plánem postupu pro každou pacientku na základě individuálního hodnocení poměru přínos / riziko.

Během léčby bisfosfonáty musí být všechny pacientky vyzvány k dodržování ústní hygieny, musí pravidelně chodit na prohlídky zubů a hlásit všechny orální symptomy, 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 pacientů léčených bisfosfonáty, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha.

Bolesti svalové a kosterní soustavy

Pacientky užívající bisfosfonáty uváděly bolesti 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 patientek ke zmírnění příznaků. U menší skupiny patientek došlo při opětovné expozici popisovanému přípravku nebo jinému bisfosfonátu k recidivě příznaků.

Atypické zlomeniny femuru

Při léčbě bisfosfonáty byly hlášeny atypické subtrochanterické a diafyzální fraktury stehenní kosti, především u patientek léčených dlouhodobě na osteoporózu. 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 patientek se objevují bolesti ve stehně nebo tříselech, často doprovázené obrazem stresových fraktur (neobvyklé nízkotraumatické zlomeniny, v angličtině známé jako „insufficiency fractures“) týdnů až měsíců před projevy úplné fraktury stehenní kosti. Fraktury jsou často oboustranné; proto je nutno u patientek léčených bisfosfonáty, které utrpěly frakturu těla stehenní kosti, vyšetřit kontralaterální femur. Rovněž bylo hlášeno špatné hojení těchto fraktur. V průběhu vyšetřování patientek s podezřením na atypickou frakturu stehenní kosti 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 ve stehně, kyčlích nebo tříselech, přičemž každá pacientka udávající takové symptomy musí být vyšetřena na neúplnou frakturu stehenní kosti.

Insuficience ledvin

Nedoporučuje se podávat ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva pacientkám s poruchou renální funkce v případech, kdy je hodnota glomerulární filtrace 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.

Hypokalcémie musí být upravena před začátkem terapie přípravkem ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva (viz bod 4.3). Jiné poruchy minerálního metabolismu (jako je nedostatek vitamínu D a hypoparatyroidismus) by měly být také účinně léčeny před zahájením terapie přípravkem ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva. Obsah vitamínu D v přípravku ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva není vhodný k úpravě nedostatku vitamínu D. U patientek s uvedenými typy postižení je nutno během léčby přípravkem ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva sledovat sérové koncentrace vápníku a příznaky hypokalcémie.

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

Cholekalciferol

Pokud se vitamin D₃ podává pacientkám s onemocněním souvisejícím s neregulovanou nadměrnou tvorbou kalcitriolu (např. s leukémií, lymfomem, sarkoidózou), může zvyšovat stupeň hyperkalcémie a/nebo hyperkalcieurie. U těchto patientek je třeba sledovat koncentrace vápníku v moči a v séru. U patientek s malabsorpcí může docházet k nedostatečnému vstřebávání vitamínu D₃.

Pomocné látky

Sacharóza

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharózo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Sodík

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 absorpce alendronátu je zhoršena podáním společně s jídlem a nápoji (včetně minerální vody), kalciovými přípravky, antacidy a některými perorálně užívanými léčivými přípravky. 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 (NSAID) 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 vitamínu D. Antikonvulziva, cimetidin a thiazidy mohou zvýšit katabolismus vitamínu D. Individuálně lze zvážit další doplňky vitamínu D.

V případech léčby thiazidovými diuretiky, která snižují eliminaci kalcia ledvinami, se doporučuje monitorovat sérovou koncentraci kalcia.

Současné užívání glukokortikoidů může snížit účinek vitamínu D.

Podání vitamínu D může zvýšit riziko toxicity digitalisu (arytmie) v případech léčby léky, které obsahují digitalis a jiné srdeční glykosidy. Je nutný přísný lékařský dohled spolu s monitorováním sérové koncentrace kalcia a monitorování EKG, pokud je to nezbytné.

Cytotoxické činidlo aktinomycin a antifungální činidlo imidazol interferují s vitamínem D tím, že inhibují konverzi 25-hydroxyvitamínu D na 1,25-dihydroxyvitamin D prostřednictvím enzymu v ledvinách, 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylasy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva je určen pouze pro použití u žen po menopauze, a proto se nemůže užívat během těhotenství nebo u kojících žen.

Těhotenství

Dostatečné množství údajů o užívání přípravku ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva těhotnými ženami není k dispozici. Studie na zvířatech s alendronátem neprokázaly přímé škodlivé účinky, pokud se týká březosti, embryonálního / fetálního vývoje ani postnatálního vývoje. Alendronát podávaný březím potkaním samicím vyvolával dystokii v souvislosti s hypokalcémií (viz bod 5.3). Studie prováděné na zvířecích modelech prokázaly hyperkalcémií a reprodukční toxicitu při podávání vysokých dávek vitamínu D (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda se alendronát vylučuje do mateřského mléka lidí. Cholekalciferol a některé z jeho aktivních metabolitů do mateřského mléka přecházejí.

Fertilita

Bisfosfonáty jsou inkorporovány do kostní matrix, z níž se postupně uvolňují řadu let. Množství bisfosfonátu inkorporované do dospělé kosti, a tedy množství, které je k dispozici ke zpětnému

uvolňování do systémové cirkulace, je přímo závislé na dávce a době, po kterou je bisfosfonát 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 cesta podání (intravenózní versus perorální), na míru rizika nebyl hodnocen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva nemá žádný nebo má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Určité nežádoucí účinky, které byly hlášeny u přípravku ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva (např. rozmazané vidění, závrať nebo závažné bolesti svalů nebo kloubů (viz. bod 4.8)) však mohou u některých pacientek schopnost řídit nebo obsluhovat stroje ovlivnit.

4.8 Nežádoucí účinky

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

V klinických studiích s alendronátem a/nebo po jeho uvedení na trh byly popsány následující nežádoucí účinky.

U kombinace alendronátu s cholekalciferolem nebyly zjištěny žádné další nežádoucí účinky.

Četnosti výskytu jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$)

Poruchy imunitního systému:	<i>Vzácné:</i> hypersenzitivní reakce včetně kopřivky a angioedému
Poruchy metabolismu a výživy:	<i>Vzácné:</i> symptomatická hypokalcémie, často v souvislosti s predisponujícími stavy ¹
Poruchy nervového systému:	<i>Časté:</i> bolesti hlavy, závrať ² <i>Méně časté:</i> poruchy vnímání chutí ²
Poruchy oka:	<i>Méně časté:</i> zánět oka (uveitida, skleritida nebo episkleritida).
Poruchy ucha a labyrintu:	<i>Časté:</i> vertigo ²
Gastrointestinální poruchy:	<i>Časté:</i> bolest břicha, dyspepsie, zácpa, průjem, plynatost, jícnový vřed ³ , dysfagie ³ , břišní distenze, kyselá regurgitace. <i>Méně časté:</i> nauzea, zvracení, gastritida, ezofagitida ³ , jícnové eroze ³ , melena ² <i>Vzácné:</i> striktura jícnu ³ , orofaryngeální ulcerace ³ , výskyt PUB (perforation, ulcers, bleeding = perforace, tvorba vředů, krvácení) v horní části gastrointestinálního traktu ¹
Poruchy kůže a podkožní tkáně:	<i>Časté:</i> alopecie ² , pruritus ² <i>Méně časté:</i> vyrážka, erytém. <i>Vzácné:</i> vyrážka s fotosenzitivitou, těžké kožní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy ⁴
Poruchy svalové a kosterní	<i>Velmi časté:</i> muskuloskeletální (kosti, svaly nebo klouby) bolesti,

soustavy a pojivové tkáně:	v některých případech silné ^{1,2} <i>Časté:</i> otok kloubů ¹ <i>Vzácné:</i> osteonekróza čelistí ^{1,4} ; atypické subtrochanterické a diafyzální fraktury stehenní kosti (nežádoucí účinek celé třídy bisfosfonátů) ⁵ <i>Velmi vzácné:</i> osteonekróza zevního zvukovodu (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:	<i>Časté:</i> asténie ² , periferní edém ² <i>Méně časté:</i> přechodné symptomy, podobné symptomům akutní fáze (myalgie, malátnost a vzácně horečka), obvykle v souvislosti se zahájením léčby ²
<p>¹ Viz bod 4.4</p> <p>² Četnost v klinických studiích byla ve skupině, již bylo podáváno léčivo, a ve skupině léčené placebem, podobná.</p> <p>³ Viz body 4.2 a 4.4</p> <p>⁴Tento nežádoucí účinek byl zjištěn v rámci poregistračního sledování. Četnost "vzácné" byla odhadnuta na základě relevantních klinických studií.</p> <p>⁵ Zjištěno po uvedení přípravku na trh.</p>	

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

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

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

Cholekalciferol

Během dlouhodobější léčby celkově zdravých dospělých dávkou nižší než 10000 IU/den nebyla prokázána toxicita vitamínu D. V klinické studii zdravých dospělých užívajících vitamin D₃ v dávce 4000 IU denně po dobu až pěti měsíců nedošlo k rozvoji hyperkalciurie ani hyperkalcémie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující stavbu a mineralizaci kostí, bisfosfonáty, kombinace.

ATC kód: M05BB03.

ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva je kombinovaná tableta obsahující dvě léčivé látky monohydrát natrium-alendronátu a cholekalciferol (vitamin D₃)

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 D₃)

Vitamin D₃ vzniká v kůži přeměnou 7-dehydrocholesterolu na vitamin D₃ působením ultrafialového světla. Při nedostatečné expozici slunečnímu záření představuje vitamin D₃ základní živinu v potravě. Vitamin D₃ se přeměňuje v játrech na 25-hydroxyvitamin D₃ a uchovává se až do doby, kdy je ho zapotřebí. Přeměna na aktivní kalcium-mobilizující hormon 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (kalcitriol) v ledvinách je přísně regulována. Hlavním úkolem 1,25-dihydroxyvitaminu D₃ 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 vitamínu D₃. Nedostatek vitamínu D vzniká při nedostatečné expozici slunečnímu záření a jeho příjmu v potravě. Nedostatek vede k negativní vápníkové bilanci, úbytku kostní hmoty a zvýšenému riziku kostních zlomenin. V těžkých případech vede nedostatek k sekundárnímu hyperparatyroidismu, hypofosfatémii, 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 konce femuru 2,5 směrodatné odchylky (SD, standard deviations) pod průměrnou hodnotou normální mladé populace nebo jako předchozí zlomenina křehké kosti bez ohledu na BMD.

Studie s přípravkem ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva

Účinek přípravku ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva (alendronát 70 mg / vitamin D₃ 2800 IU a alendronát 70 mg / vitamin D₃ 5600 IU) na hodnoty vitamínu D byl prokázán v 15týdenní mnohonárodnostní studii, do níž bylo zařazeno 476 postmenopauzálních bělošských žen s osteoporózou (výchozí sérové koncentrace 25-hydroxyvitaminu D: průměr 18,76 ng/ml; rozmezí 9,0-47,7 ng/ml, věk: průměr 63 let; rozmezí 42-93 let). Pacientky dostávaly nižší sílu (70 mg/2800 IU) ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva (n = 157), vyšší sílu (70 mg/5600 IU), (n=161) nebo FOSAMAX (alendronát) 70 mg (n = 158) jednou týdně; další doplňky s vitamínem D byly zakázány. Všechny pacientky dostávaly doplňky s perorálním kalcielem v dávce 500 mg na den. Pacientky měly dietní omezení a sníženou expozici slunečnímu záření. Po 15 týdnech léčby byly průměrné sérové hladiny 25-hydroxyvitaminu D statisticky významně vyšší (24,07 ng/ml) ve skupině s přípravkem ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva (70 mg/2800 IU) a ve skupině (70 mg/5600 IU), (28,13 ng/ml) než ve skupině užívající pouze alendronát (18,07 ng/ml).

Procento pacientek s deficitem vitamínu D [sérové koncentrace 25-hydroxyvitaminu D < 37,5 nmol/l (< 15 ng/ml)] se při užívání přípravku ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva (70 mg/2800 IU) a (70 mg/5600 IU) oproti užívání samotného alendronátu (8,8 % a 4,7 % oproti 37,0 % v uvedeném pořadí) do 15. týdne statisticky významně snížilo o 75,06 %, respektive o 87,44 %.

Procento pacientek s deficitem vitamínu D [sérové koncentrace 25-hydroxyvitaminu D < 22,5 nmol/l (< 9 ng/ml)] se při užívání přípravku ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva (70 mg/2800 IU) oproti užívání samotného alendronátu statisticky významně snížilo o 63,44 % (5,1 % oproti 15,1 % v uvedeném pořadí). Riziko deficitu vitamínu D [sérové koncentrace 25-hydroxyvitaminu D < 9 ng/ml] se statisticky významně snížilo o 82,57 % při užívání přípravku ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3

Teva (70 mg/5600 IU) oproti užívání samotného alendronátu (2,7 % oproti 15,1 %, v uvedeném pořadí).

Studie s alendronátem

Terapeutická rovnocennost alendronátu užívaného jednou týdně v dávce 70 mg (n = 519) a alendronátu užívaného 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 stehenní kosti ve výše uvedených skupinách 2,3 % a 2,9 % a v celém kyčelním kloubu 2,9 % a 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 = 6459).

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 stehenní kosti a o 7,8 % v trochanteru. Významně se zvýšila i celková hodnota BMD. U pacientek léčených alendronátem došlo ve srovnání s pacientkami, které dostávaly placebo, k 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 dále zvyšovala, přičemž hodnoty BMD v krčku stehenní kosti 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 buď jeden, nebo dva další roky):

- FIT 1: tříletá studie zahrnující 2027 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 proximálního konce femuru (1,1 % versus 2,2 %, snížení o 51 %).
- FIT 2: čtyřletá studie zahrnující 4432 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 proximálního konce 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 z laboratorních vyšetření

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 ke snížení hladiny fosfátu v séru u 3 % pacientek. Incidence snížení hladiny sérového kalcia na $< 8,0$ mg/100 ml (2,0 mmol/l) a sérového fosfátu na $\leq 2,0$ mg/100 ml (0,65 mmol/l) však byla podobná v obou léčebných skupinách.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Alendronát

Absorpce

Ve srovnání s referenční intravenózní dávkou činila u žen biologická dostupnost alendronátu

podaného perorálně v dávce 5-70 mg po celonočním lačnění a 2 hodiny před standardizovanou snídaní, 0,64 % získané hodnoty. 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 ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva (70 mg/5600 IU) je bioekvivalentní s tabletou alendronátu 70 mg.

Biologická dostupnost alendronátu byla zanedbatelná v případě, kdy byl podán společně se snídaní nebo do dvou hodin po standardizované snídaní. 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 analytické hodnocení (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 ¹⁴C 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 přípravku ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva 70 mg/5600 IU po celonočním lačnění průměrná plocha pod křivkou sérových koncentrací vitamínu D₃ (korigovaná pro koncentrace endogenního vitamínu D₃) v závislosti na čase (AUC_{-72 hod}) 426,671 ng.hod/ml. Průměrná maximální sérová koncentrace (C_{max}) vitamínu D₃ byla 12,335 ng/ml a průměrná doba dosažení maximálních koncentrací (T_{max}) byla 13,91 hodin. Biologická dostupnost 5600 IU vitamínu D₃ v přípravku ALENDRONIC ACID/ VITAMIN D3 Teva je podobná jako pro 5600 IU vitamínu D₃ podaného samostatně.

Distribuce

Po vstřebání se vitamin D₃ dostává do krve jako součást chylomikronů. Dochází k rychlé distribuci vitamínu D₃, hlavně do jater, kde se biotransformuje na 25-hydroxyvitamin D₃, hlavní formu ukládání vitamínu D₃ v organismu. Menší množství se distribuuje do tukové a svalové tkáně, kde se ukládá v podobě vitamínu D₃ pro pozdější uvolňování do oběhu. V krvi se vitamin D₃ váže na protein vážící vitamin D (vitamin D-binding protein).

Biotransformace

Vitamin D₃ se rychle metabolizuje hydroxylací v játrech na 25-hydroxyvitamin D₃ a následně v ledvinách na 1,25-dihydroxyvitamin D₃, který představuje biologicky účinnou formu. Před

vylouením dochází k další hydroxylaci. Malé procento vitamínu D₃ podstupuje před vyloučením glukuronidací.

Eliminace

Po aplikaci radioaktivně značeného vitamínu D₃ 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.

Poškození 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 poškozenými renálními funkcemi bude vylučování alendronátu ledvinami sníženo. Proto lze očekávat poněkud zvýšenou akumulaci alendronátu u pacientek s poškozenými renálními funkcemi (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Žádné preklinické studie s kombinací alendronátu a cholekalciferolu nebyly provedeny.

Alendronát

Preklinické údaje vycházející z klasických studií farmakologie bezpečnosti, toxicity opakovaných dávek, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neukazují na žádné zvláštní nebezpečí pro člověka. Studie na potkanech ukázaly, že podávání alendronátu v 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 jasný.

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

Mannitol (E421)
Mikrokrytalická celulóza (E460)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)
Magnesium-stearát (E572)
Sacharóza
Kopovidon (E1201)
Butylhydroxytoluen (BHT) (E321)
Střední nasycené triacylglyceroly
Polyvinylalkohol – částečně hydrolyzovaný
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350
Mastek (E553b)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC - Al blistry v krabičce obsahující 4, 4 x 1, 4 (kalendářní balení), 12, 12 (kalendářní balení), 16, 24 nebo 28 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c, 150 00 Praha 5, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

87/158/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 4. 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 23. 8. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 11. 2020