

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Trialdecal 70 mg tablete + 500 mg/800 i.e. filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Trialdecal je kombinacija dveh zdravil: 70 mg tablete alendronata ter 500 mg/800 i.e. tablete kalcija/holekalciferola.

Tableta alendronata: Ena tableta vsebuje natrijev alendronat trihidrat, ki ustreza 70 mg alendronske kisline.

Tableta kalcija/holekalciferola: Ena tableta vsebuje kalcijev karbonat, ki ustreza 500 mg kalcija in holekalciferola (vitamin D₃) 800 i.e. (20 mikrogramov).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Tableta alendronata: Ena tableta vsebuje 122 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Tableta kalcija/holekalciferola: Ena tableta vsebuje 1,75 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Alendronat

tableta

Bele, podolgovate, bikonveksne, 5,5 x 11,5 mm.

Kalcij / holekalciferol

filmsko obložena tableta

Bele do umazano bele barve, lahko se pojavijo pike, ovalne, z vtisnjeno oznako R150, 8,5 x 19 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Trialdecal je indicirano za zdravljenje pomenopavzalne osteoporoze, za zmanjšanje tveganja za vertebralne zlome in zlome kolka. Zdravilo Trialdecal je namenjeno za uporabo pri ženskah s tveganjem za pomanjkanje kalcija in vitamina D.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Vsaka zloženska vsebuje tablete za sedemdnevno zdravljenje z zdravilom Trialdecal, ki ga sestavljajo ena 70 mg tableta alendronata in šest 500 mg/800 i.e. tablet kalcija/holekalciferola. Navodila za odmerjanje in oznake dni za zaporedno jemanje so natisnjeni na ovojnini zraven tablet.

Odmerjanje

Ena 70 mg tableta alendronata in šest 500 mg/800 i.e. tablet kalcija/holekalciferola na teden, ki se jih jemlje v zaporednih dneh tedna.

Zdravljenje je treba začeti s 70 mg tableto alendronata na 1. dan zdravljenja (= izbere ga bolnica na začetku zdravljenja), in nadaljevati z eno 500 mg/800 i.e. tableto kalcija/holekalciferola na dan, 6 zaporednih dni (2. dan do 7. dan).

Dan po zaužitju šeste tablete s kalcijem/holekalciferolom (= 8. dan) se 7-dnevna shema zdravljenja ponovi, začne pa se s tableto 70 mg alendronata.

Če bolnica izpusti odmerek 70 mg tablete alendronata, jo je treba poučiti, naj vzame 70 mg tableto alendronata naslednji dan zjutraj, v skladu z navodili za odmerjanje. Tablete s kalcijem/holekalciferolom je treba vzeti najmanj 30 minut po zaužitju 70 mg tablete alendronata, saj kalcij vpliva na absorpcijo alendronata.

Če bolnica izpusti odmerek tablet s kalcijem/holekalciferolom, ji je treba povedati, da mora z vsakodnevnim jemanjem tablet s kalcijem/holekalciferolom nadaljevati, tako da z njim začne na dan, ko se je spomnila na pozabljeni odmerek. Bolnice je treba opozoriti, da ne smejo vzeti dveh tablet s kalcijem/holekalciferolom na isti dan. Po koncu tedenskega ciklusa je treba preostale tablete s kalcijem/holekalciferolom zavreči.

Optimalno trajanje zdravljenja osteoporoze z bisfosfonati še ni določeno. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja je treba periodično ponovno oceniti glede na koristi in tveganja alendronata za posamezno bolnico, še posebno po 5 letih ali več uporabe.

Količina kalcija v tabletah kalcija/holekalciferola je manjša od priporočenega dnevnega odmerka. Zato mora predpisovalec zdravila oceniti prehranski vnos kalcija pri bolnicah. Zdravilo Trialdecal je namenjeno predvsem uporabi pri bolnicah, ki s prehrano vnesejo v telo 500 mg-1000 mg kalcija na dan.

Zdravilo Trialdecal je kombinirano zdravilo s shemo odmerjanja enkrat na dan, kar omogoča zaporedno jemanje alendronata, kalcija in holekalciferola.

Uporaba pri starejših

V kliničnih študijah niso ugotovili nobenih s starostjo povezanih razlik glede učinkovitosti in varnosti alendronata. Kljub temu je treba pri starejših bolnicah upoštevati ledvično funkcijo (glejte poglavje 4.4).

Uporaba pri okvari ledvic

Zdravilo Trialdecal je treba uporabljati previdno pri bolnicah z okvarjeno ledvično funkcijo in spremljati vpliv na ravni kalcija in fosfatov. Zdravilo Trialdecal je kontraindicirano pri hudi ledvični insuficienci (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Zdravilo Trialdecal ni priporočeno za uporabo pri otrocih.

Način uporabe

Alendronat 70 mg

Da se omogoči ustrezno absorpcijo alendronata je treba 70 mg alendronata zaužiti izključno z navadno vodo najmanj 30 minut pred zaužitjem prve hrane, pijače ali drugih zdravil v tem dnevu. Druge pijače (vključno z mineralno vodo), hrana in nekatera zdravila lahko zmanjšajo absorpcijo alendronata (glejte poglavje 4.5).

Za hiter prehod v želodec in zmanjšanje tveganja za draženje/neželene učinke lokalno in v požiralniku (glejte poglavje 4.4.)

- Bolnica mora 70 mg tableto alendronata pogoltniti zjutraj, ko vstane, s polnim kozarcem vode (ne manj kot 200 ml).

- Bolnica mora pogoltniti celo 70 mg tableto alendronata. Tablete ne sme zdrobiti, žvečiti ali je raztopiti v ustih, ker obstaja nevarnost, da pride do razjed v ustih in žrelu.
- Bolnica ne sme leči, dokler ne zaužije prvega dnevnega obroka hrane, kar pa ne sme biti prej kot 30 minut po zaužitju tablete.
- Bolnica ne sme leči še najmanj 30 minut po zaužitju 70 mg tablete alendronata.
- Bolnica ne sme vzeti 70 mg tablete alendronata pred spanjem ali preden zjutraj vstane.

Kalcij/holekalciferol

Pogoltne se z vodo, celo, zdrobljeno ali razdeljeno.

4.3 Kontraindikacije

- Nenormalnosti požiralnika in drugi dejavniki, ki upočasnjujejo praznjenje požiralnika, kot sta zožitev ali ahalazija.
- Nesposobnost stati ali sedeti vzravnano vsaj 30 minut.
- Huda ledvična okvara.
- Hipokalcemija.
- Bolezni in/ali stanja, ki povzročajo hiperkalcemijo in/ali hiperkalciurijo
- Nefrolitiza
- Hipervitaminoza D
- Preobčutljivost na aktivne učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Glejte tudi poglavje 4.4.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Neželeni učinki na prebavila

Alendronat lahko povzroči lokalno draženje sluznice zgornjega dela prebavil. Ker obstaja tveganje za poslabšanje obstoječe bolezni, je potrebna previdnost pri dajanju alendronata bolnicam z aktivnimi težavami zgornjega dela prebavil, kot so disfagija, bolezen požiralnika, gastritis, vnetje dvanajstnika, razjede ali v primeru hujše bolezni prebavil v zadnjem času (v zadnjem letu), kot so želodčna razjeda, aktivna krvavitev iz prebavil ali kirurški poseg v zgornjem delu prebavil razen piloroplastike (glejte poglavje 4.3). Pri bolnicah z znanim Barrettovim požiralnikom mora predpisovalec zdravila upoštevati prednosti in možna tveganja alendronata pri posamezni bolnici.

Pri bolnicah, ki so se zdravile z alendronatom, so poročali o reakcijah v požiralniku (v nekaterih primerih hude, ki so zahtevale hospitalizacijo), kot so ezofagitis, razjede ali erozije požiralnika, ki jim je v redkih primerih sledila zožitev požiralnika. Zdravnik mora biti zato pozoren na kakršnekoli znake ali simptome, ki opozarjajo na možno reakcijo v požiralniku. Bolnice je treba poučiti, da v primeru pojava simptomov draženja požiralnika, kot so disfagija, bolečina pri požiranju, retrosternalna bolečina ali pojav oz. poslabšanje zgage, prekinjejo jemanje alendronata in poiščejo zdravniško pomoč.

Kaže, da je tveganje za pojav hudih neželenih učinkov v požiralniku večje pri bolnicah, ki alendronata ne jemljejo pravilno in/ali nadaljujejo z jemanjem alendronata po pojavu simptomov, ki kažejo na draženje požiralnika. Zelo pomembno je, da se bolnice v celoti pouči o uporabi zdravila in da navodila tudi razumejo (glejte poglavje 4.2). Bolnicam je treba povedati, da neupoštevanje teh navodil lahko poveča tveganje za težave s požiralnikom.

Kljub temu, da v obsežnih kliničnih preskušanjih niso opazili povečanega tveganja, so po prihodu zdravila na trg poročali o redkih primerih razjed na želodcu in dvanajstniku, od katerih so bili nekateri hudi in z zapleti.

Ledvična funkcija

Alendronat ni priporočen za uporabo pri bolnicah z ledvično okvaro, pri katerih je hitrost glomerulne filtracije (GFR) pod 35 ml/min (glejte poglavje 4.2).

Vitamin D je treba uporabljati previdno pri bolnicah z motnjami v delovanju ledvic in spremljati vpliv na ravni kalcija in fosfatov. Treba je upoštevati nevarnost, da pride do kalcifikacije mehkih tkiv. Pri bolnicah s hudo ledvično insuficienco se vitamin D v obliki holekalciferola ne presnavlja normalno, zato je treba uporabiti druge oblike vitamina D (glejte poglavje 4.3).

Med dolgotrajnim zdravljenjem je treba spremljati ravni kalcija v serumu, prav tako pa je treba z merjenjem kreatinina v serumu spremljati delovanje ledvic. Spremljanje je še zlasti pomembno pri starejših bolnicah, ki se sočasno zdravijo s srčnimi glikozidi ali diuretiki (glejte poglavje 4.5), in pri bolnicah z izrazitim nagnjenjem k tvorbi kamnov. V primeru hiperkalcemije ali hiperkalciurije (kadar raven kalcija v urinu presega 300 mg (7,5 mmol)/24 ur) ali znakov okvarjene ledvične funkcije je treba zdravljenje z zdravilom Trialdecal prekiniti.

Ravni kalcija

Hipokalcemijo je treba korigirati pred začetkom zdravljenja z alendronatom (glejte poglavje 4.3). Zdraviti je treba tudi ostale bolezni, ki vplivajo na presnovo mineralov (kot npr. pomanjkanje vitamina D in hipoparatiroidizem). Pri bolnikih s temi stanji je treba med zdravljenjem z zdravilom Trialdecal skrbno nadzorovati vrednosti kalcija v serumu in simptome hipokalcemije.

Ker ima alendronat pozitiven vpliv na povečanje mineralov v kosteh, se lahko pojavijo znižanja serumskega kalcija in fosfata, predvsem pri bolnikih, ki jemljejo glukokortikoide in imajo lahko zmanjšano absorpcijo kalcija. Običajno so ta znižanja majhna in asimptomatska. Obstajajo pa redka poročila o simptomatski hipokalcemiji, ki je bila občasno huda in do katere je pogosto prišlo pri bolnikih s predisponirajočimi motnjami (npr. hipoparatiroidizem, pomanjkanje vitamina D in malabsorpcija kalcija).

Zagotavljanje ustreznega vnosa kalcija in vitamina D je še zlasti pomembno pri bolnikih, ki jemljejo glukokortikoide.

Tablete s kalcijem/holekalciferolom je treba predpisovati previdno bolnikom s sarkoidozo zaradi tveganja za povečano presnovo vitamina D v njegovo aktivno obliko. Pri teh bolnikih je treba nadzorovati kalcij v urinu in serumu.

Tablete s kalcijem/holekalciferolom je treba uporabljati previdno pri imobiliziranih bolnikih z osteoporozo zaradi povečanega tveganja za hiperkalcemijo.

Pri predpisovanju drugih zdravil, ki vsebujejo vitamin D, je treba upoštevati količino vitamina D (800 i.e.) v tabletah kalcija/holekalciferola. Dodatne odmerke kalcija ali vitamina D je treba jemati pod skrbnim zdravniškim nadzorom. V takih primerih je treba redno nadzorovati ravni kalcija v serumu in njegovo izločanje z urinom.

Osteonekroza čeljusti in zunanjskega slušnega kanala

O osteonekrozi čeljusti, navadno povezani z ekstrakcijo zoba in /ali lokalno okužbo (vključno z osteomielitisom), so poročali pri bolnicah z rakom, ki so kot del zdravljenja prejemale predvsem intravensko aplicirane bisfosfonate. Veliko teh bolnic je prejelo tudi kemoterapijo in kortikosteroide. O osteonekrozi čeljusti so poročali tudi pri bolnicah z osteoporozo, ki so prejemale peroralne bisfosfonate.

Pri oceni posameznikovega tveganja za razvoj osteonekroze čeljusti je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

- jakost antiresorpcijskih sredstev, pot uporabe (glejte zgoraj) in kumulativni odmerek;
- rak, kemoterapijo, radioterapijo, kortikosteroide, kajenje;
- anamnezo bolezni zob, slabo ustno higieno, bolezen dlesni, invazivni zobozdravniški poseg in slabo prilegajočo zobno protezo.

Pred začetkom zdravljenja s peroralnimi bisfosfonati naj bolnice s slabim stanjem zob po potrebi opravijo preventivni zobozdravniški pregled.

Med zdravljenjem naj se te bolnice, če je mogoče, izognejo invazivnim zobozdravniškim posegom. Bolnicam, pri katerih med zdravljenjem z bisfosfonati pride do osteonekroze čeljusti, lahko zobozdravniški kirurški poseg stanje še poslabša. Za bolnice, ki zobozdravniški poseg potrebujejo, ni na voljo podatkov, ki bi kazali, ali prekinitve zdravljenja z bisfosfonati zmanjša tveganje za osteonekrozo čeljusti. Lečeči zdravnik naj zdravljenje prilagodi vsaki posamezni bolnici glede na njegovo oceno razmerja koristi/tveganja.

Med zdravljenjem z bisfosfonati je treba bolnice spodbujati, da vzdržujejo dobro ustno higieno, da redno hodijo na zobozdravniške preglede in da poročajo o kakršnih koli simptomih v ustih, kot so majavost zob, bolečina ali otekanje.

Pri zdravljenju z bisfosfonati so poročali o osteonekrozi zunanega slušnega kanala, večinoma pri dolgoročnem zdravljenju. Med možne dejavnike tveganja za osteonekrozo zunanega slušnega kanala spadajo uporaba steroidov in kemoterapija in/ali lokalni dejavniki tveganja, kot sta okužba in poškodba. Možnost osteonekroze zunanega slušnega kanala je treba upoštevati pri bolnicah, ki prejemajo bisfosfonate in pri katerih se pojavljajo simptomi bolezni ušesa, vključno s kroničnimi vnetji ušesa.

Atipičen zlom stegenice

Pri zdravljenju z bisfosfonati, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze, so poročali o atipičnih subtrohanternih zlomih stegenice in zlomih diafize stegenice. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavljajo kjerkoli na stegenici, od mesta tik pod malim trohanterjem do tik nad suprakondilarno grčo. Zlomi so se pojavljali po minimalni poškodbi ali brez nje. Nekateri bolniki občutijo bolečino v stegnu ali dimljah, ki je pogosto povezana z značilnostmi stresnega zloma in se pojavi več tednov ali mesecev pred pojavom popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski; zato je treba pri bolnikih, ki so utrpeli zlom srednjega dela stegenice in se zdravijo z bisfosfonati, pregledati tudi kontralateralno stegenico. Poročali so tudi o slabem celjenju teh zlomov. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z bisfosfonati do pregleda, na katerem bo ovrednoteno razmerje med koristmi in tveganji za posameznega bolnika.

Bolnikom je treba svetovati, naj v času zdravljenja z bisfosfonati sporočijo kakršne koli bolečine v stegnu, kolku ali dimljah, vsakega bolnika z navedenimi simptomi pa je treba pregledati glede nepopolnega zloma stegenice.

Splošno

Pri bolnikih, ki so jemali bisfosfonate, so poročali o bolečinah v kosteh, sklepih in/ali mišicah. Po izkušnjah v obdobju trženja zdravila so bili ti simptomi le redko hudi in/ali onesposablajoči (glejte poglavje 4.8). Čas do pojava simptomov je bil od enega dneva do več mesecev po začetku zdravljenja. Pri večini bolnikov so se težave zmanjšale po prenehanju zdravljenja. Pri delu bolnikov so se simptomi ponovili ob ponovni uvedbi istega zdravila ali drugega bisfosfonata.

V obdobju trženja zdravila so redko poročali o hudih kožnih reakcijah, vključno s Stevens Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo, v povezavi z alendronatom. Poleg pomanjkanja estrogena in staranja je treba upoštevati tudi druge vzroke za osteoporozo.

Sočasna uporaba s tetraciklini ali kinoloni običajno ni priporočena oziroma je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Tablete alendronata vsebujejo 122,21 mg laktoze. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Tablete kalcija/holekalciferola vsebujejo 1,75 mg saharoze. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali insuficienco saharaze-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Alendronat 70 mg

Če jih bolnik vzame sočasno z alendronatom, lahko hrana in pijače (vključno z mineralno vodo), dodatki kalcija, antacidi in nekatera peroralna zdravila vplivajo na njegovo absorpcijo. Zato morajo bolniki po zaužitju alendronata vsaj 30 minut počakati, preden peroralno vzamejo katero koli drugo zdravilo (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

V kliničnih preskušanjih je več bolnic med zdravljenjem z alendronatom prejelo estrogen (intravaginalno, transdermalno ali peroralno). Neželenih dogodkov, ki bi jih pripisali sočasni uporabi, niso ugotovili.

Ker so nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR) povezana z draženjem prebavil, moramo biti pri sočasni uporabi z alendronatom previdni.

Čeprav specifičnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli, so v kliničnih študijah bolnice alendronat prejemale skupaj s številnimi drugimi zdravili, ki se pogosto predpisujejo, pri tem pa niso ugotovili kliničnih znakov neželenega medsebojnega delovanja.

Kalcij/holekalciferol

Tiazidni diuretiki zmanjšajo izločanje kalcija z urinom. Zaradi povečanega tveganja hiperkalcemije je treba med sočasno uporabo tiazidnih diuretikov redno spremljati vrednosti kalcija v serumu.

Sočasna uporaba fenitoina ali barbituratov lahko zmanjša učinek vitamina D₃, saj se poveča njegova presnova.

Sistemi kortikosteroidi zmanjšajo absorpcijo kalcija. Med sočasno uporabo je morda potrebno povečati odmerek kalcija/holekalciferola.

Hiperkalcemija lahko poveča toksičnost srčnih glikozidov med zdravljenjem s kalcijem in vitaminom D. Pri takih bolnicah je treba preverjati elektrokardiogram (EKG) in koncentracije kalcija v serumu.

Učinkovitost levotiroksina se lahko ob sočasni uporabi kalcija zmanjša zaradi manjše absorpcije levotiroksina. Med uporabo kalcija in levotiroksina mora biti najmanj štiriurni časovni razmak.

Kalcij lahko zmanjša absorpcijo alendronata v prebavilih. Bolnicam je treba povedati, da nikoli ne smejo vzeti tablet kalcija/holekalciferola na isti dan kot 70 mg tablete alendronata. (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Kalcijeve soli lahko zmanjšajo absorpcijo železa, cinka in stroncijevega ranelata. Zato je treba pripravke železa, cinka in stroncijevega ranelata uporabiti vsaj dve uri pred ali po zaužitju tablet kalcija/holekalciferola.

Sočasno zdravljenje z ionsko izmenjevalnimi smolami, kot je holestiramin, ali z odvajali, kot je parafinsko olje, lahko zmanjša absorpcijo vitamina D iz prebavil.

Zdravljenje z orlistatom lahko zmanjša absorpcijo v maščobi topnih vitaminov (npr. vitamina D₃).

Kalcij lahko vpliva na absorpcijo sočasno uporabljenih tetraciklinskih pripravkov. Zato je treba tetraciklinske pripravke jemati najmanj dve uri pred ali štiri do šest ur po peroralnem zaužitju kalcijevega karbonata/vitamina D₃.

Absorpcija kinolonskih antibiotikov se lahko ob sočasni uporabi s kalcijem zmanjša. Kinolonske antibiotike je treba zato uporabiti dve uri pred ali šest ur po zaužitju kalcija.

Oksalna kislina (nahaja se v špinači in rabarbari) in fitinska kislina (nahaja se v neoluščenih žitaricah) lahko preprečita absorpcijo kalcija zaradi tvorbe netopnih spojin s kalcijeve ioni. Bolnice izdelkov, ki vsebujejo kalcij, ne smejo jemati še dve uri po zaužitju hrane z veliko koncentracijo oksalne kisline in fitinske kisline.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo Trialdecal je namenjeno za uporabo pri ženskah po menopavzi in se ga ne sme uporabljati med nosečnostjo ali dojenjem.

Nosečnost

Zdravila Trialdecal se ne sme uporabljati med nosečnostjo. Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Trialdecal ali alendronata ali kalcija in vitamina D pri nosečnicah.

Alendronat, ki so ga dajali brejim podganam, je povzročil distocijo, povezano s hipokalcemijo (glejte poglavje 5.3).

Med nosečnostjo dnevni vnos ne sme preseči 1500 mg kalcija in 600 i.e. vitamina D. Študije na živalih so pri velikih odmerkih vitamina D pokazale škodljiv učinek na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Pri nosečnicah se je treba izogibati prevelikim odmerkom kalcija in vitamina D, saj je stalna hiperkalcemija povezana z neželenimi učinki na razvijajoči se plod.

Dojenje

Kalcij in vitamin D₃ prehajata v materino mleko. Ni znano, ali se alendronat/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Zdravila Trialdecal se ne sme uporabljati med dojenjem.

Plodnost

Alendronat

Bisfosfonati se vgradijo v kostni matriks, iz katerega se nato postopoma sproščajo v obdobju nekaj let. Količina bisfosfonata, vgrajenega v kostnino odraslega, in zato tudi količina, ki je na voljo za sprostitev nazaj v sistemsko cirkulacijo, sta neposredno odvisni od odmerka in časa uporabe bisfosfonatov (glejte poglavje 5.2). Podatki o tveganju za človeški plod niso na voljo. Vendar pa obstaja teoretično tveganje za poškodbo ploda, predvsem njegovega skeleta, če ženska zanosi po končanem zdravljenju z bisfosfonati. Vpliva spremenljivk, kot so čas od prenehanja zdravljenja z bisfosfonati do zanositve, kateri bisfosfonat se jemlje ter način uporabe (intravenska oz. peroralna), na tveganje niso preučevali.

Kalcij/vitamin D₃

Ni pričakovati, da bi normalne endogene ravni kalcija in vitamina D imele kakršne koli neželene učinke na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vendar pa določene neželene reakcije, o katerih so poročali ob uporabi alendronata, lahko vplivajo na sposobnost nekaterih bolnic za vožnjo in upravljanje s stroji. Odzivi posameznikov na zdravilo Trialdecal se lahko razlikujejo (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

70 mg tablete alendronata:

Med kliničnimi študijami in/ali po trženju zdravila so opazili naslednje neželene učinke:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$), Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), Zelo redki ($< 1/10.000$ vključno s posameznimi primeri)

Bolezni imunskega sistema	<i>Redki:</i> preobčutljivostne reakcije, vključno z urtikarijo in angioedemom
Presnovne in prehranske motnje	<i>Redki:</i> simptomatska hipokalcemija, pogosto v povezavi s predisponirajočimi stanji. [§]
Bolezni živčevja	<i>Pogosti:</i> glavobol, omotica [†] <i>Občasni:</i> disgevizija [†]
Očesne bolezni	<i>Občasni:</i> vnetje oči (uveitis, skleritis, episkleritis)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<i>Pogosti:</i> vertigo [†] <i>Zelo redki:</i> osteonekroza zunanega slušnega kanala (neželene učinek skupine bisfosfonatov)
Bolezni prebavil	<i>Pogosti:</i> bolečine v trebuhu, dispepsija, zaprtje, driska, vetrovi, razjeda požiralnika*, disfagija*, abdominalna distenzija, refluks kisline <i>Občasni:</i> navzea, bruhanje, gastritis, ezofagitis*, erozije požiralnika*, melena [†] <i>Redki:</i> striktura požiralnika*, razjede ust in žrela*; PUK (perforacije, ulkusi ali krvavitve) v zgornjem delu prebavil [§]
Bolezni kože in podkožja	<i>Pogosti:</i> alopecija [†] , pruritus [†] <i>Občasni:</i> izpuščaj, eritem <i>Redki:</i> izpuščaj z občutljivostjo na svetlobo, hude kožne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo [‡]
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<i>Zelo pogosti:</i> mišično-skeletne bolečine (v kosteh, mišicah ali sklepih), ki so včasih hude ^{†§} <i>Pogosti:</i> otekli sklepi [†] <i>Redki:</i> osteonekroza čeljusti ^{‡§} ; atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice (za bisfosfonate značilen neželeni učinek) [⊥]
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>Pogosti:</i> astenija [†] , periferni edemi [†] <i>Občasni:</i> prehodni simptomi kot pri akutni reakciji (mialgija, oslabelost in redko zvišana telesna temperatura), značilno za začetek zdravljenja [†] .
[§] Glejte poglavje 4.4 [†] V kliničnih preskušanjih je bila pogostnost v skupini, ki je prejela zdravilo, podobna kot v skupini, ki je prejela placebo. [*] Glejte poglavje 4.2 in 4.4 [‡] Ta neželeni učinek so opažali v obdobju trženja. Pogostnost 'redko' je bila ocenjena na podlagi ustreznih kliničnih preskušanj. [⊥] Ta neželeni učinek so opažali v obdobju trženja.	

Tablete kalcija/holekalciferola

Neželene učinki zdravila so naštetih spodaj.

Pogostnosti neželenih učinkov so definirane kot: občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($> 1/10.000$ do $< 1/1.000$) ali neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni imunskega sistema	<i>Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):</i> Preobčutljivostne reakcije kot angioedemi ali laringealni edem.
Presnovne in prehranske motnje	<i>Občasni:</i> Hiperkalcemija in hiperkalciurija.
Bolezni prebavil	<i>Redki:</i> Zaprtje, vetrovi, navzeja, bolečine v trebuhu in driska.
Bolezni kože in podkožja	<i>Redki:</i> Srbenje, izpuščaj in urtikarija.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic imajo povečano tveganje za hiperfosfatemijo, nefrolitiazio in nefrokalcinozo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Alendronat 70 mg

Pri prevelikem peroralnem odmerjanju lahko pride do hipokalcemije, hipofosfatemije in neželenih učinkov v zgornjem delu prebavil, kot so razdraženost želodca, zgaga, ezofagitis, gastritis ali razjeda.

Posebnih napotkov o ukrepih pri prekomernem odmerjanju alendronata ni na voljo. Bolnica naj popije mleko ali vzame antacid, ki vežeta alendronat. Zaradi nevarnosti draženja požiralnika se bruhanja ne sme izzvati. Bolnica mora ostati v popolnoma vzravnem položaju.

Kalcij/holekalciferol

Preveliko odmerjanje lahko povzroči hipervitaminozo in hiperkalcemijo. Simptomi hiperkalcemije lahko vključujejo anoreksijo, žejo, navzejo, bruhanje, zaprtje, bolečine v trebuhu, mišično šibkost, utrujenost, duševne motnje, polidipsijo, polurijo, bolečine v kosteh, nefrokalcinozo, ledvične kamne in v hudih primerih srčne aritmije. Ekstremna hiperkalcemija lahko povzroči komo in smrt. Stalno visoke ravni kalcija lahko povzročijo nepopravljive poškodbe ledvic in kalcifikacijo mehkih tkiv.

Zdravljenje hiperkalcemije: zdravljenje s kalcijem in vitaminom D je treba prekiniti. Prekiniti je treba tudi zdravljenje s tiazidnimi diuretiki, litijem, vitaminom A, vitaminom D in srčnimi glikozidi. Rehidracija in glede na resnost posamezno ali kombinirano zdravljenje z diuretiki Henlejeve zanke, bisfosfonati, kalcitoninom in kortikosteroidi. Spremljati je treba serumske elektrolite, delovanje ledvic in diurezo. V hudih primerih je treba spremljati EKG in centralni venski tlak.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: alendronska kislina, kalcij in holekalciferol, zaporedni,
Oznaka ATC: M05BB05

Alendronat 70 mg

Alendronat je bisfosfonat, ki zavira delovanje osteoklastov in s tem kostno resorpcijo, nima pa neposrednega vpliva na proces tvorbe kosti. Kost, ki se tvori med zdravljenjem z alendronatom, je normalne kakovosti.

Zdravljenje pomenopavzne osteoporoze

Učinke alendronata na kostno maso in pojavnost zlomov pri ženskah po menopavzi so raziskovali v dveh začetnih, enako zasnovanih študijah učinkovitosti (n=994) in v preskušanju FIT (Fracture Intervention Trial, n=6.459).

V začetnih študijah učinkovitosti se je pri jemanju alendronata v odmerku 10 mg na dan mineralna gostota kostnine (MGK) v primerjavi s placebom po treh letih zvišala za 8,8 %, MGK vratu stegenice za 5,9 % in MGK trohantra za 7,8 %. Prav tako se je pomembno zvišala MGK celotnega telesa. Delež bolnic, ki so se zdravile z alendronatom in so imele enega ali več zlomov vretenc, se je v

primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, znižal za 48 %. V dvoletnem podaljškju teh študij se je MGK hrbtenice in trohantra še naprej zviševala. Poleg tega se je MGK vratu stegenice in celotnega telesa vzdrževala.

Študija FIT je vključevala dvoje s placebom nadzorovanih preskušanj z vsakodnevni jemanjem alendronata (5 mg na dan dve leti in 10 mg na dan bodisi eno ali dve dodatni leti):

- FIT 1: Triletna študija na 2.027 bolnicah, ki so imele na začetku študije vsaj en (kompresijski) zlom vretenca. V tej študiji je dnevno zdravljenje z alendronatom zmanjšalo pojavnost ≥ 1 novih zlomov vretenc za 47 % (alendronat 7,9 % v primerjavi s placebom 15,0 %). Poleg tega so opazili statistično značilno zmanjšanje pri pojavnosti zlomov kolka (1,1 % v primerjavi z 2,2 %, 51-odstotno zmanjšanje).
- FIT 2: Štiriletna študija na 4.432 bolnicah, z nizko kostno maso vendar na začetku študije brez zloma vretenca. V tej študiji so opazili značilno razliko pri analizi podskupine žensk z osteoporozo (37 % svetovne populacije, ki ustreza že omenjeni definiciji osteoporoze) v pojavnosti zlomov kolka (alendronat 1,0 % v primerjavi s placebom 2,2 %, 56-odstotno zmanjšanje) in pojavnosti ≥ 1 zloma vretenc (2,9 % v primerjavi z 5,8 %, 50-odstotno zmanjšanje).

Za bisfosfonate je bilo dokazano, da zmanjšajo tveganje za zlome, kadar se uporabljajo v kombinaciji z dodatki kalcija in vitamina D.

Izvidi laboratorijskih preiskav:

V kliničnih študijah so opazili asimptomatska, blaga in prehodna znižanja serumskega kalcija in fosfata: pri bolnikih, ki so jemali alendronat, za približno 18 % oz. 10 %, pri bolnikih, ki so jemali placebo, pa za približno 12 % oz. 3 %. Pojavnosti znižanja serumskega kalcija na $< 8,0$ mg/dl (2,0 mmol/l) in serumskega fosfata na $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) pa je bila v obeh skupinah podobna.

Pediatrična populacija:

Natrijev alendronat so preučevali na majhnem številu bolnikov z imperfektno osteogenezo, mlajših od 18 let. Rezultati, ki bi podprli uporabo natrijevega alendronata pri pediatričnih bolnikih z imperfektno osteogenezo, so pomanjkljivi.

Kalcij/holekalciferol

Vitamin D poveča absorpcijo kalcija v črevesju.

Dodajanje kalcija in vitamina D₃ preprečuje povečanje paratiroidnega hormona (PTH), ki je posledica pomanjkanja kalcija in povzroča povečano resorpcijo kosti.

Klinična študija bolnikov v zavodih, ki trpijo za pomanjkanjem vitamina D, je pokazala, da šestmesečni dnevni vnos 1000 mg kalcija in 800 i.e. vitamina D normalizira vrednost 25-hidroksilirane presnovka vitamina D₃ in zmanjša sekundarni hiperparatiroidizem in alkalno fosfatazo.

18-mesečna dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija, ki je vključevala 3.270 žensk v zavodih, starih 84 let (± 6 let), ki so prejemale dodatek vitamina D (800 i.e./dan) in kalcijevega fosfata (ki ustreza 1200 mg/dan elementarnega kalcija), je pokazala pomembno zmanjšanje izločanja PTH. Po 18 mesecih je analiza "namen - zdravljenje" (»intent-to treat«) pokazala 80 zlomov kolka v skupini s kalcijem in vitaminom D in 110 zlomov kolka v skupini s placebom ($p = 0,004$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Alendronat

Absorpcija

V primerjavi z intravenskim referenčnim odmerkom je bila srednja peroralna biološka uporabnost alendronata pri ženskah 0,7 % za odmerke v razponu od 5 do 40 mg, vzete zjutraj na tešče in dve uri

pred standardiziranim zajtrkom. Peroralna biološka uporabnost pri moških (0,6 %) je bila podobna kot pri ženskah. Biološka uporabnost se je pri zaužitju alendronata eno uro ali pol ure pred standardiziranim zajtrkom podobno zmanjšala na ocenjenih 0,46 % oz. 0,39 %. V študijah osteoporoze je bil alendronat učinkovit pri jemanju vsaj 30 minut pred prvim dnevnim obrokom hrane ali pijače.

Pri jemanju alendronata skupaj s standardiziranim zajtrkom ali do dve uri po njem je bila biološka uporabnost zanemarljiva. Zaradi sočasnega zaužitja alendronata in kave ali pomarančnega soka se je biološka uporabnost zmanjšala za približno 60 %.

Pri zdravih preiskovancih peroralni prednizon (20 mg trikrat dnevno, pet dni) ni povzročil klinično pomembne spremembe v biološki uporabnosti po peroralni uporabi alendronata (povprečni porast od 20 % do 44 %).

Porazdelitev

Študije pri podganah kažejo, da se alendronat po intravenski aplikaciji 1 mg/kg prehodno porazdeljuje v mehka tkiva, nato pa se hitro prerazporedi v kosti ali se izloči z urinom. Povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (brez kosti), je pri ljudeh vsaj 28 litrov. Plazemske koncentracije alendronata po peroralnih terapevtskih odmerkih so za analitsko določitev prenizke (< 5 ng/ml). Vezava na plazemske proteine je pri ljudeh približno 78 %.

Biotransformacija

Ni dokazov, da se alendronat presnavlja v človeškem ali živalskem organizmu.

Izločanje

Po enkratnem intravenskem odmerku [¹⁴C] alendronata se je približno 50 % radioaktivnosti izločilo z urinom v 72 urah; v blatu so našli le malo ali nič radioaktivnosti. Po enkratnem 10 mg intravenskem odmerku je bil ledvični očistek alendronata 71 ml/min, sistemski očistek pa ni presegel 200 ml/min. Za več kot 95 % so plazemske koncentracije padle v 6 urah po intravenski aplikaciji. Terminalni razpolovni čas pri ljudeh po oceni presega 10 let, kar odraža sproščanje alendronata iz okostja. Alendronat se ne izloča preko kislinskih ali bazičnih transportnih sistemov v ledvicah podgan in zato ni pričakovati, da bi pri ljudeh vplival na izločanje drugih zdravil po tej poti.

Značilnosti pri bolnikih

Predklinične študije kažejo, da se zdravilna učinkovina, ki se ne nalaga v kosteh, hitro izloča z urinom. Po kroničnem odmerjanju kumulativnih intravenskih odmerkov do 35 mg/kg pri živalih niso našli nobenih dokazov o nasičenju privzema v kosti. Čeprav klinične informacije niso na voljo, je možno, da se, tako kot pri živalih, izločanje alendronske kisline preko ledvic zmanjša pri bolnikih z motnjami v delovanju ledvic. Zato se pri bolnikih z motnjami v delovanju ledvic lahko pričakuje nekoliko večje kopičenje alendronske kisline v kosteh (glejte poglavje 4.2).

Kalcij

Absorpcija: Približno 30 % zaužitega odmerka kalcija se absorbira v prebavilih.

Porazdelitev in presnova: 99 % kalcija se v telesu nahaja v trdnih strukturah kosti in zob. Preostali 1 % se nahaja v znotrajcelični in zunajcelični tekočini. Približno 50 % skupnega kalcija v krvi je v fiziološko aktivni ionizirani obliki, približno 10 % v obliki kompleksov s citrati, fosfati in drugimi anioni, preostalih 40 % pa je vezanega na proteine, predvsem albumin. Biološka uporabnost kalcija se lahko nekoliko poveča s sočasnim uživanjem hrane.

Izločanje: Kalcij se izloča z blatom, urinom in znojem. Izločanje preko ledvic je odvisno od glomerulne filtracije in tubulne reabsorpcije kalcija.

Holekalciferol

Absorpcija: Vitamin D se zlahka absorbira v tankem črevesu.

Porazdelitev in presnova: Holekalciferol in njegovi presnovki krožijo v krvi, vezani na specifični globulin. Holekalciferol se v jetrih s hidroksilacijo pretvori v aktivno obliko 25 hidroksiholekalciferol.

Nato se v ledvicah nadalje pretvori v 1,25-dihidroksiholekalciferol. 1,25-dihidroksiholekalciferol je presnovek, odgovoren za povečanje absorpcije kalcija. Nepresnovljeni vitamin D se nalaga v maščobnem in mišičnem tkivu.

Izločanje: Vitamin D se izloča z blatom in urinom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Alendronat

Predklinični podatki, pridobljeni s konvencionalnimi študijami farmakološke varnosti, toksičnosti pri večkratnih odmerkih, genotoksičnosti in potencialne kancerogenosti, niso pokazali posebne nevarnosti za ljudi. Študije pri podganah so pokazale, da je bila distocija med porodom zaradi hipokalcemije povezana z zdravljenjem z alendronatom. V študijah pri podganah, ki so prejemale velike odmerke, so pokazali zvišano pojavnost nepopolne osifikacije pri plodu. Pomen le-tega za ljudi ni znan.

Kalcij/holekalciferol

Pri odmerkih vitamina D, ki daleč presegajo terapevtsko območje pri ljudeh, so v študijah na živalih opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja. Razen podatkov, ki so že navedeni v drugih delih povzetka glavnih značilnosti zdravila, ni dodatnih podatkov, pomembnih za presojanje varnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Tableta alendronata:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Tableta kalcija/holekalciferola:

Jedro:

maltodekstrin
premreženi natrijev karmelozat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat
vserecemni- α -tokoferol
saharoza
nasičeni srednjeveržni trigliceridi
natrijev oktenilsukcinat škroba (E 1450)
silicijev dioksid
natrijev askorbat

Obloga:

hipromeloza
makrogol
parafin

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

70 mg tablete alendronata so pakirane v neprozorni pretisni omot iz PVC/aluminija, ki vsebuje 1 tableto.

500 mg/800 i.e. tablete kalcija/holekalciferola so pakirane v pretisni omot iz aluminija/aluminija ali neprozorni pretisni omot iz PVC/aluminija, ki vsebuje 6 tablet.

Oba pretisna omota sta prilepljena na lepenko, ki je zložena v obliko, podobno denarnici (zloženska) za enotedensko zdravljenje, ki vsebuje 1 tableto alendronata in 6 tablet kalcij/vitamin D₃. Navodila za odmerjanje so natisnjena zraven posameznih tablet, skupaj z oznakami dni (1. dan, 2. dan, ...7. dan) za zaporedno jemanje.

Velikosti pakiranj so 4 zloženske (4 tablete alendronata in 24 tablet kalcija/holekalciferola) v škatli in 12 zloženk (12 tablet alendronata in 72 tablet kalcija/holekalciferola) v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MEDA AB
Pipers väg 2
Box 906
SE-170 09 Solna
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02229/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

02.06.2016