

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Forosa Combo 70 mg in 1000 mg/880 i.e. filmsko obložene tablete in šumeče tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 70 mg alendronske kisline (v obliki 91,35 mg natrijevega alendronata trihidrata).

Ena šumeča tableta vsebuje 2500 mg kalcijevega karbonata (kar ustreza 1000 mg kalcija) in 22 mikrogramov (880 i.e.) holekalciferola (vitamin D₃).

Pomožne snovi z znanim učinkom: Ena šumeča tableta vsebuje 396 mg laktoze monohidrata, 4,2 mmola (ali 96 mg) natrija, saharozo in sojino olje.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete (premer 10 mm), z vtisnjeno oznako "ALN 70" na eni strani.

šumeča tableta

Bele, okrogle, na obeh straneh ravne šumeče tablete (premer 30 mm) z vonjem po pomarančah.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje osteoporoze po menopavzi. Alendronat zmanjšuje tveganje za to, da bi prišlo do zlomov hrbtenice in kolka. Zdravilo Forosa Combo je namenjeno le uporabi pri ocenjenih bolnicah, za katere so presodili, da je dodana količina kalcija in vitamina D₃, ki jo zdravilo vsebuje, ustrezna.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Forosa Combo predstavlja tedensko zdravljenje z 1 filmsko obloženo tableto, ki vsebuje 70 mg alendronske kisline, in 6 šumečimi tabletami s kalcijem/vitaminom D₃.

Priporočeni odmerek je ena filmsko obložena tableta z alendronsko kislino v odmerku 70 mg prvi dan, naslednji dan pa bolnice začnejo z jemanjem 1 šumeče tablete s kalcijem/vitaminom D₃ na dan, 6 dni zapored. To 7 dni trajajoče obdobje se nato vsak teden ponovi, začne pa se s filmsko obloženo tableto, ki vsebuje 70 mg alendronske kisline.

Alendronska kislina v odmerku 70 mg (filmsko obložene tablete)Odmerjanje

Filmsko obložene tablete, ki vsebujejo 70 mg alendronske kisline, je treba vzeti peroralno vsak teden na isti dan.

Priporočeni odmerek je ena 70 mg tableta enkrat na teden. Najustreznejšega trajanja zdravljenja z difosfonati pri osteoporozi še niso ugotovili. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja je treba pri vsaki bolnici posebej v rednih časovnih presledkih ponovno ugotavljati, ob upoštevanju koristi zdravljenja in možnih tveganj, ki spremljajo uporabo zdravila Forosa Combo (tablet z alendronske kisline), še zlasti po zdravljenju, ki je trajalo 5 let ali več.

Način uporabe

Da bi zagotovili zadostno absorpcijo alendronata:

Filmsko obloženo tableto zdravila Forosa Combo je treba vzeti na prazen želodec, neposredno po tem, ko bolnica zjutraj vstane, samo z navadno vodo, najmanj 30 minut pred zaužitjem prvega dnevnega obroka hrane, pijače ali drugega zdravila. Druge pijače (vključno z mineralno vodo), hrana in nekatera zdravila lahko zmanjšajo absorpcijo alendronata (glejte poglavje 4.5).

Da bi pospešili prehod zdravila v želodec in na ta način zmanjšali tveganje za pojav lokalnega draženja/lokalnih neželenih učinkov in draženja požiralnika (glejte poglavje 4.4):

- Filmsko obloženo tableto zdravila Forosa Combo morajo bolnice vzeti zjutraj, šele po tem, ko vstanejo; pogoltniti jo morajo s polnim kozarcem vode (ne manj kot 200 ml).
- Tableto zdravila Forosa Combo, ki vsebuje alendronske kisline, je treba pogoltniti celo. Tablet se ne sme drobiti, žvečiti, niti dopustiti, da bi se v ustih raztopile, ker obstaja nevarnost, da pride do razjed v ustih in žrelu.
- Bolnice se pred prvim dnevnim obrokom, ki ga ne smejo zaužiti prej kot 30 minut po tem, ko so vzele tableto, ne smejo uleči.
- Bolnice se še vsaj prvih 30 minut po tem, ko so vzele filmsko obloženo tableto zdravila Forosa Combo, ne smejo uleči.

Filmsko obloženih tablet zdravila Forosa Combo se ne sme vzeti zvečer pred spanjem ali zjutraj pred vstajanjem.

Kalcij/vitamin D₃ (šumeče tablete)Odmerjanje

Šumeče tablete s kalcijem/vitaminom D₃, je treba jemati vsak dan, 6 dni na teden, jemati pa jih je treba začeti en dan po tem, ko je bolnica vzela filmsko obloženo tableto z alendronske kisline v odmerku 70 mg.

Način uporabe

Šumečo tableto je treba vzeti raztopljeno v kozarcu vode.

V primeru, da bolnice izpustijo odmerek 70 mg alendronske kisline v obliki filmsko obložene tablete, jim je treba povedati, da morajo filmsko obloženo tableto s 70 mg alendronske kisline vzeti naslednji dan zjutraj, skladno z navodili za odmerjanje. V tem primeru morajo bolnice šumečo tableto s kalcijem/vitaminom D₃, vzeti dan po dnevu v katerem so vzele tableto z alendronske kisline. Bolnicam je treba povedati, da nikoli ne smejo v istem dnevu vzeti filmsko obložene tablete in šumeče tablete.

V primeru, da bolnice izpustijo odmerek šumečih tablet s kalcijem/vitaminom D₃, jim je treba povedati, da morajo z vsakodnevnim jemanjem šumečih tablet nadaljevati, tako da z njim začnejo na dan, ko so se spomnile, da so zdravilo pozabile vzeti. Bolnicam je treba povedati, da nikoli ne smejo v istem dnevu vzeti dveh šumečih tablet. Po koncu tedenskega ciklusa je treba vse preostale šumeče tablete, ki vsebujejo kalcij/vitamin D₃, zavreči.

Uporaba zdravila pri starejših bolnicah

V kliničnih študijah niso ugotovili nobenih s starostjo povezanih razlik glede učinkovitosti ali varnosti uporabe alendronata. Pri starejših bolnicah zato odmerka ni potrebno prilagajati.

Uporaba zdravila pri bolnicah z okvaro ledvic

Pri bolnicah, pri katerih hitrost glomerularne filtracije (GFR) znaša več kot 35 ml/min, odmerka ni potrebno prilagajati. Zaradi pomanjkanja izkušenj uporaba alendronata pri bolnicah z okvaro ledvic, kadar hitrost glomerularne filtracije znaša manj kot 35 ml/min, ni priporočljiva.

Uporaba zdravila pri bolnicah z okvarjenim delovanjem jeter

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrična populacija

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporabe zdravila pri stanjih, povezanih z osteoporozo pri otrocih, uporaba alendronata pri otrocih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva (glejte tudi poglavje 5.1).

Uporabe alendronata pri zdravljenju osteoporoze, ki jo povzročajo glukokortikoidi, niso preučevali.

4.3 Kontraindikacije

- Nenormalnosti požiralnika in drugi dejavniki, ki upočasnjujejo praznjenje požiralnika, kot sta zožitev ali ahalazija
- Nezmožnost, da bi bolnice stale ali sedele v vzravnem položaju najmanj 30 minut
- Preobčutljivost na alendronat, kalcijev karbonat, holekalciferol, sojo, arašide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- Hipokalcemija
- Hiperkalcemija
- Hiperkalciurija
- Bolezni in/ali stanja (kot je na primer dolgotrajna imobilizacija) povezana s hiperkalcemijo in/ali hiperkalciurijo
- Nefrolitiza, nefrokalcinoza
- Hipervitaminoza vitamina D

Glejte tudi poglavje 4.4.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Alendronat

Alendronat lahko povzroči lokalno draženje sluznice v zgornjem delu prebavnega trakta. Ker obstaja nevarnost, da bi se osnovna bolezen lahko še poslabšala, je potrebna previdnost, kadar se alendronat daje bolnicam s trenutno prisotnimi težavami v zgornjem delu prebavnega trakta, kot so na primer disfagija, bolezen požiralnika, vnetje želodca,

vnetje dvanajstnika, razjede, ali v primeru, da so pred kratkim (v obdobju zadnjega leta) imele hudo bolezen prebavil, kot na primer želodčno razjedo, aktivno krvavitev v prebavilih ali kirurški poseg (z izjemo piloroplastike) v zgornjem delu prebavnega trakta (glejte poglavje 4.3). Pri bolnicah z znanim Barrett-ovim požiralnik morajo zdravniki pri predpisovanju tega zdravila upoštevati razmerje med koristjo in možnim tveganjem glede na individualno stanje bolnic.

Pri bolnicah, ki so se zdravile z alendronatom, so poročali o neželenih učinkih povezanih s požiralnikom (včasih so bili ti hudi in so zahtevali zdravljenje v bolnišnici), kot so na primer ezofagitis, razjede požiralnika in erozije požiralnika, ki so v redkih primerih povzročile zožitev požiralnika. Zdravnik mora biti zato pozoren na kakršnekoli znake in simptome, ki nakazujejo možne spremembe požiralnika. Bolnicam je treba naročiti, da z jemanjem alendronata prenehajo in poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo simptomi draženja požiralnika, kot so disfagija, bolečine pri požiranju, bolečine za prsnico, pojav zgage ali njeno poslabšanje.

Zdi se, da je tveganje za pojav hudih neželenih učinkov v požiralniku večje pri bolnicah, ki alendronata ne jemljejo pravilno, in/ali pri tistih, ki z jemanjem alendronata nadaljujejo še po pojavu simptomov, ki kažejo na draženje požiralnika. Zelo pomembno je, da bolnice dobijo vse podatke in da razumejo vse, kar je povezano z jemanjem zdravila (glejte poglavje 4.2). Bolnice je treba seznaniti, da neupoštevanje teh navodil lahko poveča tveganje za to, da pride do pojava težav s požiralnikom.

Kljub temu, da v obsežnih kliničnih preskušanjih niso ugotovili povečanega tveganja, pa so se pojavljala poročila (ko je zdravilo že bilo na tržišču) o redkih primerih razjed na želodcu in dvanajstniku, pri čemer so bili nekateri primeri hudi in z zapleti.

Pri bolnicah z rakom, pri katerih so uporabljali načine zdravljenja, ki so vključevali difosfonate, primarno dane intravensko, so poročali o pojavu osteonekroze čeljustnice, kar je bilo večinoma povezano z izdrtjem zoba in/ali lokalno okužbo (vključno z osteomielitisom). Mnoge izmed teh bolnic so prejemale tudi kemoterapijo in kortikosteroide. O osteonekrozi čeljustnice so poročali tudi pri bolnicah z osteoporozo, ki so peroralno jemale difosfonate.

Pri oceni tveganja za pojav osteonekroze čeljustnice, ki je prisotno pri posamezni bolnici, je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

- jakost delovanja difosfonata (največja je pri zoledronski kislini), način uporabe (glejte zgoraj) in kumulativni odmerek
- rak, kemoterapija, zdravljenje z obsevanjem, kortikosteroidi, kajenje
- bolezen zob, slaba ustna higiena, bolezen obzobnega tkiva, invazivni postopki na zobeh in slabo prilegajoča se zobna proteza v anamnezi.

Pri bolnicah s slabim stanjem zobovja je treba pred začetkom peroralnega zdravljenja z difosfonati opraviti pregled zobovja z ustreznimi preventivnimi posegi na zobeh.

Če je le mogoče, se morajo te bolnice med zdravljenjem izogibati invazivnim posegom na zobeh. Pri bolnicah, pri katerih med zdravljenjem z difosfonati pride do pojava osteonekroze čeljustnice, lahko kirurški poseg na zobeh stanje poslabša. Za bolnice, pri katerih so potrebni posegi na zobovju, ni na razpolago nobenih podatkov, ki bi nakazovali, da prenehanje zdravljenja z difosfonatom zmanjšuje tveganje za pojav osteonekroze čeljustnice.

Pri načrtovanju zdravljenja za vsako posamezno bolnico mora biti odločilna klinična presoja zdravnika, ki bolnico zdravi, temeljiti pa mora na oceni razmerja med koristjo in tveganjem pri vsaki bolnici posebej.

Med zdravljenjem z difosfonati je treba vse bolnice spodbuditi k vzdrževanju dobre ustne higijene, rednemu udeleževanju pregledov zobovja in poročanju o kakršnihkoli simptomih v ustih, kot so na primer majavi zobje, bolečine ali otekline.

Pri bolnicah, ki so jemale difosfonate, so poročali o bolečinah v kosteh, sklepih in/ali mišicah. V izkušnjah, pridobljenih po prihodu zdravila na tržišče, so bili ti simptomi le redko hudi in/ali taki, da bi bolnico onеспособili (glejte poglavje 4.8). Čas do začetka pojavljanja simptomov se je gibal od enega dne do več mesecev po začetku zdravljenja. Pri večini bolnic je prišlo do olajšanja simptomov po prenehanju zdravljenja. Pri določenem številu bolnic je prišlo do ponovitve simptomov, ko so bile ponovno izpostavljene istemu zdravilu ali drugemu difosfonatu.

Pri zdravljenju z difosfonati so poročali o neznačilnih subtrohanternih zlomih in zlomih diafize stegenice, predvsem pri bolnicah, ki so se zaradi osteoporoze zdravile dlje časa. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavijo kjerkoli vzdolž stegenice, od mesta tik pod malim trohanterjem do mesta tik nad suprakondilarnim odrastkom. Do teh zlomov lahko pride po minimalni poškodbi ali celo ob odsotnosti poškodbe, nekatere bolnice pa občutijo bolečino v stegnih ali predelu dimelj, ki je pogosto povezana z značilnostmi stresnega zloma in se pojavi tedne ali mesece pred popolnim zlomom stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski; zato je treba pri bolnicah, ki se zdravijo z difosfonati in imajo zlom stegenice, pregledati tudi drugo stegenico. Poročali so tudi o nezadostnem celjenju teh zlomov. Pri bolnicah s sumom na atipični zlom stegenice je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z difosfonati in pri tem upoštevati oceno razmerja koristi in tveganj za vsako bolnico posebej.

Bolnice je treba opozoriti, naj med zdravljenjem z difosfonati zdravniku poročajo o kakršnihkoli bolečini v predelu stegen, kolkov ali dimelj. Pri vsaki bolnici s takšnimi simptomi pa je treba preveriti morebitno prisotnost nepopolnega zloma stegenice.

V izkušnjah po prihodu zdravila na trg so redko poročali o hudih kožnih reakcijah, vključno s Stevens–Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo.

Bolnicam je treba dati navodilo, da pozabljen odmerek zdravila Forosa Combo v obliki filmsko obložene tablete lahko vzamejo naslednje jutro po tem, ko se spomnijo. Bolnice ne smejo vzeti dveh filmsko obloženih tablet v istem dnevu, ampak morajo zdravljenje nadaljevati tako, da vzamejo eno filmsko obloženo tableto enkrat na teden, na prvotno izbrani dan.

Uporaba alendronata ni priporočljiva pri bolnicah z okvaro ledvic, če hitrost glomerularne filtracije znaša manj kot 35 ml/min (glejte poglavje 4.2).

Preveriti je treba ali ni do osteoporoze prišlo zaradi drugih vzrokov in ne zaradi pomanjkanja estrogenov in starosti.

Pred začetkom zdravljenja z alendronatom je treba odpraviti hipokalciemijo (glejte poglavje 4.3). Pred začetkom zdravljenja z alendronatom je treba učinkovito zdraviti tudi druge motnje, ki vplivajo na presnavljanje mineralov (npr. pomanjkanje vitamina D in hipoparatiroidizem). Pri bolnicah s temi stanji je med zdravljenjem z alendronatom treba spremljati ravni kalcija v serumu in biti pozoren na pojav simptomov hipokalciemije.

Zaradi ugodnih vplivov alendronata na povečevanje gostote mineralov v kosteh lahko pride do zmanjšanja koncentracije kalcija in fosfatov v serumu, še zlasti pri bolnicah, ki jemljejo glukokortikoide, pri katerih je absorpcija kalcija lahko zmanjšana. Ta zmanjšanja so običajno majhna in ne povzročajo simptomov. Kljub temu pa so poročali o redkih primerih simptomatske hipokalciemije, ki je bila občasno huda in se je pogosteje pojavila pri bolnicah z določenimi stanji predispozicije (npr. hipoparatiroidizmom, primanjkljajem vitamina D in neustrezno absorpcijo kalcija).

Še zlasti pri bolnicah, ki se zdravijo z glukokortikoidi, je pomembno zagotoviti zadosten vnos kalcija in vitamina D.

Kalcij/vitamin D₃

Vitamin D₃ je treba pazljivo uporabljati pri bolnicah z okvarjenim delovanjem ledvic in spremljati vpliv na koncentracije kalcija in fosfatov. Treba je upoštevati nevarnost, da pride do kalcifikacije mehkega tkiva. Pri bolnicah s hudo ledvično insuficienco se vitamin D v obliki holkalciferola ne presnavlja normalno, zato je treba uporabiti drugo obliko vitamina D (glejte poglavje 4.3).

Med dolgotrajnim zdravljenjem je treba preverjati koncentracije kalcija v serumu in urinu, 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 zelo izrazitim nagnjenjem k tvorbi kamnov. V primeru, da raven kalcija v urinu presega 7,5 mmolov/24 ur (300 mg/24 ur), je treba odmerke zmanjšati ali z zdravljenjem prenehati. V primeru hiperkalciemije ali znakov okvarjenega delovanja ledvic, je treba z zdravljenjem s šumečimi tabletami, ki vsebujejo kalcij/vitamin D₃, prenehati.

Ob predpisovanju drugih zdravil, ki vsebujejo vitamin D, je treba upoštevati odmerek vitamina D₃ že vsebovanega v šumečih tabletah. Dodatne odmerke kalcija ali vitamina D je treba jemati pod skrbnim zdravnikovim nadzorom. V takih primerih je nujno pogosto preverjanje koncentracije kalcija v serumu in spremljanje izločanja kalcija z urinom.

Šumeče tablete s kalcijem/vitaminom D₃ je treba previdno uporabljati pri bolnicah s sarkoidozo zaradi nevarnosti, da pride do okrepljenega presnavljanja vitamina D v njegove aktivne presnovke. Pri teh bolnicah je treba spremljati koncentracije kalcija v serumu in izločanje kalcija z urinom.

Šumeče tablete s kalcijem/vitaminom D₃ je treba previdno uporabljati pri imobiliziranih bolnicah z osteoporozo zaradi povečane nevarnosti, da pride do hiperkalciemije. Zdravljenje s kalcijem/vitaminom D₃ je pri dolgotrajni imobilizaciji mogoče potrebno prekiniti, z njim pa se lahko ponovno začne šele po tem, ko bolnica ponovno postane mobilna.

Pomožne snovi

Šumeče tablete s kalcijem/vitaminom D₃ vsebujejo laktozo in saharozo. Bolnice z redko prirojeno intoleranco za galaktozo, intoleranco za fruktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze ali nezadostno aktivnostjo (pomanjkanjem) saharoza-izomaltaze, ne smejo jemati tega zdravila.

Šumeče tablete s kalcijem/vitaminom D₃ vsebujejo 4,2 mmola (ali 96 mg) natrija na odmerek. To je treba upoštevati pri bolnicah, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Alendronat

Ob sočasnem jemanju je precej verjetno, da bodo hrana in pijače (vključno z mineralno vodo), kalcijevi dodatki, antacidi in nekatera peroralna zdravila, vplivali(a) na absorpcijo alendronata. Zato morajo bolnice po zaužitju alendronata počakati najmanj 30 minut in šele nato lahko vzamejo katerokoli drugo peroralno zdravilo (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Ni pričakovati drugih klinično pomembnih medsebojnih delovanj. V kliničnih preskušanjih je več bolnic prejemale estrogen (intravaginalno, transdermalno ali peroralno) obenem z alendronatom. Neželenih učinkov, ki bi jih lahko pripisali sočasnemu zdravljenju s temi zdravili, niso opazili.

Ker uporabo nesteroidnih protivnetnih in protirevmatičnih zdravil (NSAID) povezujejo z draženjem prebavil, je pri sočasni uporabi skupaj z alendronatom potrebna previdnost.

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 klinično neugodnih medsebojnih delovanj.

Kalcijev karbonat/vitamin D₃

Tiazidni diuretiki zmanjšujejo izločanje kalcija z urinom. Zaradi povečanega tveganja za pojav hiperkalcemije je treba med sočasno uporabo tiazidnih diuretikov redno preverjati koncentracijo kalcija v serumu.

Sistemske uporabljene kortikosteroidi zmanjšujejo absorpcijo kalcija. Med sočasno uporabo bi lahko bilo potrebno povečati odmerke kalcija.

Kalcijev karbonat 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.

Hiperkalcemija lahko poveča toksičnost digitalisa in drugih srčnih glikozidov (nevarnost pojava motenj srčnega ritma) med zdravljenjem s kalcijem, ki mu je dodan vitamin D₃. Pri takih bolnicah je treba preverjati elektrokardiogram (EKG) in koncentracije kalcija v serumu.

Če se sočasno uporablja natrijev fluorid, je treba tak pripravek vzeti najmanj tri ure pred zaužitjem kalcijevega karbonata/vitamina D₃, ker bi drugače lahko bila absorpcija iz prebavil zmanjšana.

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 kalcijevimi ioni. Bolnice izdelkov, ki vsebujejo kalcij, ne smejo jemati še dve uri po zaužitju hrane z veliko koncentracijo oksalne kisline in fitinske kisline.

Sočasno zdravljenje s smolami, ki izmenjujejo ione, kot je na primer holestiramin, ali odvajali, kot je na primer parafinsko olje, lahko zmanjša absorpcijo vitamina D iz prebavil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo Forosa Combo je namenjeno le uporabi pri ženskah v obdobju po menopavzi, zato se ga ne sme uporabljati med nosečnostjo ali pri doječih ženskah.

Nosečnost

Alendronat

Ni zadostnih podatkov o uporabi alendronata pri nosečnicah. Študije pri živalih ne nakazujejo neposrednih škodljivih vplivov kar zadeva nosečnost, razvoj zarodka/ploda ali razvoj po rojstvu. Alendronat, ki so ga dajali brejim podganam, je povzročil s hipokalcemijo povezano distocijo (glejte poglavje 5.3).

Kalcijev karbonat/vitamin D₃

V obdobju nosečnosti dnevni vnos ne sme biti večji od 1500 mg kalcija in 600 i.e. holekalciferola (15 mikrogramov vitamina D₃). Ni nobenih znakov za to, da vitamin D v terapevtskih odmerkih pri ljudeh deluje teratogeno. Študije na živalih so pokazale škodljive vplive velikih odmerkov vitamina D na sposobnost razmnoževanja. Pri nosečnicah se je treba izogibati prevelikim odmerkom kalcija in vitamina D, ker je bila trajna hiperkalcemija povezana z neželenimi vplivi na razvijajoči se plod.

Dojenje

Alendronat

Ni znano, ali se alendronat izloča v materino mleko.

Kalcijev karbonat/vitamin D₃

Kalcij in vitamin D₃ prehajata v materino mleko.

Plodnost

Alendronat

Difosfonati so vgrajeni v strukturo kosti, iz katere se z leti počasi sproščajo. Količina difosfonatov, ki je vgrajena v kosti pri odraslem človeku in s tem količina, ki je na voljo za sproščanje nazaj v sistemski obtok, je neposredno povezana z odmerkom in trajanjem uporabe difosfonatov (glejte poglavje 5.2). Podatkov o tveganjih za plod pri ljudeh ni. Vendar pa obstaja teoretično tveganje za škodljive vplive na plod, predvsem na okostje, če ženska zanosi po zaključku obdobja zdravljenja z difosfonati. Vpliva spremenljivk, kot so čas od prenehanja zdravljenja z difosfonatom do zanositve, vrsta uporabljenega difosfonata in način uporabe (intravenska v primerjavi s peroralno), na tveganje niso preučevali.

Kalcijev karbonat/vitamin D₃

Ni pričakovati, da bi normalne endogene koncentracije kalcija in vitamina D imele kakršnekoli neugodne vplive na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji niso opravili. 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 alendronat se lahko razlikujejo (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Alendronat

V enoletni študiji pri ženskah po menopavzi, ki so imele osteoporozo, so bile splošne varnostne značilnosti tablet z alendronatom, ki so jih bolnice jemale enkrat na teden (n = 519), podobne varnostnim značilnostim pri jemanju 10 mg alendronata na dan (n = 370).

V dveh skoraj enako zasnovanih triletnih študijah pri ženskah po menopavzi (10 mg alendronata: n = 196; placebo: n = 397) so bile splošne varnostne značilnosti alendronata v odmerku 10 mg na dan in placeba podobne.

Neželeni učinki, za katere so raziskovalci poročali, da je pri njih povezava z jemanjem zdravila možna, verjetna oziroma nedvomna, so navedeni spodaj v primeru, da je bila pri tem pogostnost pojavljanja pri katerikoli izmed zdravljenih skupin v eno leto trajajoči študiji $\geq 1\%$, oziroma pogostnost pojavljanja $\geq 1\%$ pri bolnicah, ki so prejemale 10 mg alendronata na dan, in je bila pri tem pogostnost pojavljanja večja kot pri bolnicah, ki so v tri leta trajajočih študijah prejemale placebo.

	Enoletna študija		Triletne študije	
	ena tableta z alendronatom enkrat na teden (n=519) %	alendronat 10 mg na dan (n=370) %	alendronat 10 mg na dan (n=196) %	Placebo (n=397) %
<i>Bolezni prebavil</i>				
Bolečine v trebuhu	3,7	3,0	6,6	4,8
Dispepsija	2,7	2,2	3,6	3,5
Gastroezofagealni refluks	1,9	2,4	2,0	4,3
Slabost	1,9	2,4	3,6	4,0
Napet trebuh	1,0	1,4	1,0	0,8
Zaprtje	0,8	1,6	3,1	1,8
Driska	0,6	0,5	3,1	1,8
Disfagija	0,4	0,5	1,0	0,0
Napenjanje	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastritis	0,2	1,1	0,5	1,3
Želodčna razjeda	0,0	1,1	0,0	0,0
Razjeda na požiralniku	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>				
Mišično-skeletne bolečine (v kosteh, mišicah ali sklepih)	2,9	3,2	4,1	2,5
Mišični krči	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Bolezni živčevja</i>				
Glavobol	0,4	0,3	2,6	1,5

V kliničnih preskušanjih in/ali po prihodu na tržišče, so poročali tudi o naslednjih neželenih učinkih:

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 ($< 1/10.000$)

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema				Preobčutljivostne reakcije, vključno s koprivnico in angioedemom		
Presnovne in prehranske motnje				Simptomatska hipokalciemija, običajno v povezavi s predispozicijskimi stanji [§]		
Bolezni živčevja		Glavobol, omotica [†]	Disgevizija [†]			
Očesne bolezni			Uveitis, skleritis, episkleritis			
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		Vrtoglavica [†]				
Bolezni prebavil		Bolečine v trebuhu, dispepsija, zaprtje, driska, flatulenca, razjede na požiralniku*, disfagija*, napihnjenost trebuha, zatekanje kisline nazaj v požiralnik	Navzea, bruhanje, gastritis, ezofagitis*, erozije požiralnika*, melena [†]	Striktura požiralnika*, razjede v požiralniku*, perforacije, razjede, krvavitve v zgornjem delu prebavnega trakta [§]		
Bolezni kože in podkožja		Alopecija [†] , srbenje [†]	Izpuščaji, eritem	Kožni izpuščaji s preobčutljivostjo na svetlobo, hude kožne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo [‡]		

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Bolečina v mišicah in skeletu (kosteh, mišicah ali sklepih), ki je včasih huda ^{‡§}	Otekanje sklepov [†]		Osteonekroza čeljustnice ^{‡§} , neznačilni subtrohanterni zlomi in zlomi diafize stegnenice (neželen učinek povezan s skupino difosfonatov) ^{§1}		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		Astenija [†] , periferni edemi [†]	Prehodni simptomi kot pri reakciji v akutni fazi (mialgija, nelagodje in v redkih primerih povišana telesna temperatura) običajno v povezavi z začetkom zdravljenja [†]			

[§]Glejte poglavje 4.4.

[†]Pogostnost pojavljanja v kliničnih preizkušanjih je bila v skupini, ki je prejela zdravilo in v placebo skupini podobna.

* Glejte poglavji 4.2 in 4.4.

[‡]Ta neželeni učinek so ugotovili s preverjanji po prihodu zdravila na trg. Pogostnost, označeno kot redko, so ocenili na temelju ustreznih kliničnih preizkušanj.

¹Ugotovljeno v izkušnjah po prihodu zdravila na trg.

Osteonekroza čeljustnice

Pri bolnicah, ki so se zdravile z difosfonati, so poročali o osteonekrozi čeljustnice. Večina poročil se je nanašala na bolnice z rakavim obolenjem, vendar pa so o takih primerih poročali tudi pri bolnicah, ki so se zdravile zaradi osteoporoze. Osteonekroza čeljustnice je večinoma povezana z izdrtjem zoba in/ali lokalno okužbo (vključno z osteomielitisom). Domneva se, da so dejavniki tveganja tudi naslednji: diagnosticirano rakavo obolenje, kemoterapija, zdravljenje z obsevanjem, kortikosteroidi in slaba ustna higiena; huda mišično-skeletna bolečina (v kosteh, mišicah in sklepih) (glejte poglavje 4.4).

Kalcijev karbonat/vitamin D₃

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema				Preobčutljivost ne reakcije	Poročali so o posameznih primerih sistemske alergijske reakcije (preobčutljiva reakcija, oteklost obraza, angionevrotičen edem)	
Presnovne in prehranske motnje			Hiperkalcemija in hiperkalciurija			
Bolezni prebavil				Zaprte, flatulenca, navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu in driska		
Bolezni kože in podkožja				Srbenje, kožni izpuščaji in koprivnica		

Posebna skupina bolnikov

Okvara ledvic

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 kateremkoli 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

Pri peroralnem prevelikem odmerjanju lahko pride do hipokalcemije, hipofosfatemije in neželenih učinkov v zgornjem delu prebavil, kot so na primer želodčne težave, zgaga, vnetje požiralnika, gastritis ali razjeda.

Na voljo ni nobenih posebnih podatkov o zdravljenju pri prevelikem odmerjanju alendronata. Treba je dajati mleko ali antacide, da bi prišlo do vezave alendronata. Zaradi nevarnosti draženja požiralnika ni dovoljeno izzvati bruhanja, bolnica pa mora ostati v vzravnem položaju.

Kalcijev karbonat/vitamin D₃

Preveliko odmerjanje lahko privede do hipervitaminoze, hiperkalciurije in hiperkalcemije. Simptomi hiperkalcemije so lahko anoreksija, žeja, navzea, bruhanje, zaprtje, bolečine v trebuhu, šibkost mišic, utrujenost, duševne motnje, polidipsija, poliurija, bolečine v kosteh, nefrokalcinoza, ledvični kamni, v hudih primerih pa srčne aritmije. Zelo izrazita hiperkalcemija ima lahko za posledico komo in smrt. Dolgo časa prisotne visoke ravni kalcija lahko privedejo do ireverzibilne poškodbe ledvic in kalcifikacije mehkih tkiv.

Zdravljenje hiperkalcemije: z dajanjem kalcija je treba prenehati. Prav tako je treba prenehati z zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki, litijem, vitaminom A, vitaminom D₃ in srčnimi glikozidi. Praznjenje želodca pri bolnicah z motnjami zavesti. Rehidracija, v odvisnosti od stopnje izraženosti pa samostojno ali kombinirano zdravljenje z diuretiki zanke, difosfonati, kalcitoninom in kortikosteroidi. Treba je spremljati vrednosti elektrolitov v serumu, delovanje ledvic in diurezo. V hudih primerih je treba spremljati EKG in centralni venski tlak.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti; difosfonati, kombinacije.

Oznaka ATC: M05BB05

Alendronat

Ena od zdravilnih učinkovin v zdravilu Forosa Combo, natrijev alendronat trihidrat, je difosfonat, ki zavira osteoklastno resorpcijo kosti brez kakšnega neposrednega učinka na tvorbo kosti. Predklinične študije so pokazale, da se alendronat lokalizira predvsem na mestih, kjer poteka aktivna resorpcija. Delovanje osteoklastov je zavrto, njihovo nastajanje oziroma pritrjevanje pa nista prizadeta. Kostna masa, ki se oblikuje med zdravljenjem z alendronatom, ima normalno kostno zgradbo.

Zdravljenje osteoporoze po menopavzi

O osteoporozi govorimo, kadar je mineralna kostna gostota (MKG) hrbtenice ali kolka za 2,5 standardni deviaciji manjša od povprečne vrednosti pri normalni mladi populaciji ali kadar je v preteklosti zaradi krhkosti prihajalo do zlomov kosti ne glede na MKG.

Terapevtsko enakovrednost ene tablete alendronata enkrat na teden (n=519) in 10 mg alendronata enkrat na dan (n=370) so dokazali v enoletni multicentrični študiji pri ženskah po menopavzi, ki so imele osteoporozo. Po enem letu je povprečno povečanje glede na začetne vrednosti MKG hrbtenice v ledvenem delu znašalo 5,1 % (95 % interval zaupanja: 4,8; 5,4 %) v skupini, ki je prejela 70 mg enkrat na teden, in 5,4 % (95 % interval zaupanja: 5,0; 5,8 %) v skupini, ki je prejela 10 mg na dan. Povprečni povečanja vrednosti MKG pri skupinah, ki sta prejeli 70 mg alendronata enkrat na teden ali 10 mg alendronata enkrat na dan, sta znašala 2,3 % oziroma 2,9 % na vratu stegenice in 2,9 %

oziroma 3,1 % na celotnem kolku. Obe skupini sta si bili podobni tudi kar zadeva povečanje gostote kosti na drugih delih okostja.

Vplive alendronata na gostoto kosti (MKG) in pogostnost pojavljanja zlomov pri ženskah po menopavzi so raziskovali v dveh enako zasnovanih začetnih študijah učinkovitosti (n=994), kot tudi v preskušanju FIT ("*Fracture Intervention Trial*", n=6459).

V začetnih študijah učinkovitosti se je povprečna mineralna kostna gostota (MKG) ob dajanju 10 mg alendronata v primerjavi s placebom v treh letih povečala za 8,8 % na hrbtenici, za 5,9 % na vratu stegenice in za 7,8 % na trohantru. Pomembno se je povečala tudi skupna vrednost MKG v telesu. Delež bolnic, ki so se zdravile z alendronatom in so doživele enega ali več zlomov vretenec, je bil v primerjavi z deležem bolnic, ki so dobivale placebo, manjši za 48 % (pri alendronatu 3,2 %, pri placebu pa 6,2 %). V dvoletnem podaljšanju teh študij se je vrednost MKG hrbtenice in trohantra še naprej povečevala. Poleg tega sta se vrednost MKG na vratu stegenice in vrednost MKG v vsem telesu ohranili na doseženi ravni.

Študijo FIT sta predstavljali dve s placebom primerjani preskušnji, v katerih so bolnice prejemale alendronat (dve leti po 5 mg na dan, v obdobju nadaljnega enega leta oziroma dveh let pa 10 mg na dan).

- FIT 1: Tri leta trajajoča študija pri 2027 bolnicah, ki so imele na začetku vsaj en (kompresijski) zlom vretenca. V tej študiji je alendronat, ki so ga bolnice prejemale enkrat na dan, zmanjšal pogostnost enega ali več novih zlomov vretenec za 47 % (pri alendronatu 7,9 %, pri placebu 15,0 %). Poleg tega so ugotovili statistično pomembno zmanjšanje pogostnosti zlomov kolka (1,1 % v primerjavi z 2,2 %, kar pomeni 51 % zmanjšanje v primerjavi s placebom).
- FIT 2: Štiri leta trajajoča študija pri 4432 bolnicah z nizko kostno maso, ki pa na začetku študije niso imele nobenega zlomljenega vretenca. V tej študiji so ugotovili pomembno razliko pri analiziranju podskupine žensk z osteoporozo (37 % celotne populacije, ki je imela osteoporozo v skladu z zgoraj navedeno definicijo) pri pogostnosti zlomov kolka (1,0 % pri alendronatu v primerjavi z 2,2 % pri placebu, kar pomeni 56 % zmanjšanje) in pogostnosti enega ali več novih zlomov vretenec (2,9 % v primerjavi s 5,8%, kar pomeni 50 % zmanjšanje).

Ugotovitve laboratorijskih preiskav

V kliničnih študijah so blaga in prehodna zmanjšanja koncentracije kalcija in fosfatov v serumu, ki so bila brez simptomov, opazili pri približno 18 % oziroma 10 % bolnic, ki so jemale alendronat v odmerku 10 mg/dan, v primerjavi s približno 12 % oziroma 3 % bolnic, ki so jemale placebo. Vendar pa sta bili pogostnosti pojavljanja znižan ravni kalcija v serumu na < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) in ravni fosfatov v serumu na ≤ 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) pri obeh zdravljenih skupinah podobni.

Pediatrična populacija

Natrijev alendronat so raziskovali pri majhnem številu bolnikov z *osteogenesis imperfecta* pri starosti manj kot 18 let. Rezultati niso zadostni, da bi podprli uporabo natrijevega alendronata pri pediatričnih bolnikih z *osteogenesis imperfecta*.

Kalcijev karbonat/vitamin D₃

V primeru primanjkljaja kalcija peroralno uživanje kalcijevih dodatkov pripomore k ponovni mineralizaciji okostja. Vitamin D₃ poveča absorpcijo kalcija iz črevesja.

Dajanje kalcija in vitamina D₃ preprečuje poviševanje ravni hormona občitnice (PTH). Do poviševanje ravni hormona občitnice prihaja zaradi primanjkljaja kalcija in povzroča povečano resorpcijo kosti.

Klinična študija, opravljena pri hospitaliziranih bolnikih, pri katerih je bil prisoten primanjkljaj vitamina D, je pokazala, da je vsakodnevno uživanje šumečih zrn, ki so vsebovala 1000 mg kalcija in 880 i.e. holekalciferola v obdobju šestih mesecev normaliziralo vrednost 25-hidroksilirane presnovka vitamina D₃ in zmanjšalo sekundarni hiperparatiroidizem.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Alendronat

Absorpcija

V primerjavi z intravenskim referenčnim odmerkom je biološka uporabnost alendronata po peroralni uporabi pri ženskah znašala 0,64 % za odmerke med 5 mg in 70 mg, če so jih dajali zjutraj na tešče in dve uri pred standardiziranim zajtrkom. Biološka uporabnost se je zmanjšala na približno 0,46 % oziroma 0,39 %, kadar so alendronat dajali eno uro ali pol ure pred standardiziranim zajtrkom. V študijah osteoporoze je bil alendronat učinkovit, kadar so ga dajali najmanj 30 minut pred zaužitjem prve hrane ali pijače v dnevu.

Biološka uporabnost je bila zanemarljiva, kadar so bolnice alendronat jemale skupaj s standardiziranim zajtrkom ali do dve uri po njem. Sočasno dajanje alendronata skupaj s kavo ali pomarančnim sokom je biološko uporabnost zmanjšalo za približno 60 %.

Pri zdravih ljudeh po peroralnem dajanju prednizolona (20 mg trikrat na dan v obdobju petih dni) ni prišlo do nobene klinično pomembne spremembe v peroralni biološki uporabnosti alendronata (povprečno povečanje se je gibalo v območju od 20 % do 44 %).

Porazdelitev

Študije pri podganah kažejo, da se po intravenskem dajanju v odmerku 1 mg/kg alendronat na začetku porazdeli po mehkih tkivih, vendar se nato hitro prerazporedi v kosti ali pa se izloči z urinom. Povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja, brez porazdelitve v kosti, znaša pri ljudeh najmanj 28 litrov. Koncentracije zdravila v plazmi po peroralnem jemanju zdravilnih odmerkov so pod z analizo zaznavno mejo (< 5 ng/ml). Vezava na plazemske beljakovine pri ljudeh znaša približno 78 %.

Biotransformacija

Ni nobenih dokazov, da se alendronat pri živalih ali ljudeh presnavlja.

Izločanje

Po enkratnem intravenskem odmerku (¹⁴C) alendronata se je približno 50 % radioaktivnosti v 72 urah izločilo z urinom, zelo malo ali nič radioaktivnosti pa so zaznali v blatu. Po enkratnem 10 mg intravenskem odmerku je ledvični očistek alendronata znašal 71 ml/min, sistemski očistek pa ni presegel 200 ml/min. Koncentracije v plazmi so se v šestih urah po intravenskem dajanju zmanjšale za več kot 95 %. Ocenjujejo, da končni razpolovni čas pri ljudeh presega deset let, to pa odraža sproščanje alendronata iz okostja. Alendronat se pri podganah ne izloča preko kislinskega ali bazičnega transportnega sistema v ledvicah, zato ni mogoče pričakovati, da bi vplival na izločanje drugih zdravil preko teh sistemov pri ljudeh.

Značilnosti pri bolnicah

Predklinične študije kažejo, da se zdravilo, ki se ne nakopiči v kosteh, hitro izloči z urinom. Po dolgotrajnem dajanju kumulativnih intravenskih odmerkov do 35 mg/kg pri živalih niso ugotovili nobenih znakov nasičenja pri privzemu v kosti. Čeprav ni na voljo nobenih kliničnih podatkov, pa je verjetno, da se bi, podobno kot pri živalih, izločanje alendronata skozi ledvice pri bolnicah z okvarjenim delovanjem ledvic, zmanjšalo. Zato je pri bolnicah z okvarjenim delovanjem ledvic mogoče pričakovati nekoliko obsežnejše kopičenje alendronata v kosteh (glejte poglavje 4.2).

Kalcijev karbonat

Absorpcija

Med raztapljanjem se kalcijeva sol, ki jo vsebujejo šumeča zrnca, pretvori v kalcijev citrat. Kalcijev citrat se dobro absorbira, v deležu, ki znaša približno 30 % do 40 % zaužitega odmerka.

Porazdelitev in presnavljanje

99 % kalcija v telesu je koncentriranega v trdih strukturah kosti in zob. Preostali 1 % se nahaja v znotrajceličnih in zunajceličnih tekočinah. Približno 50 % skupne količine kalcija v krvi predstavlja fiziološko aktivna ionizirana oblika, pri čemer je približno 10 % kalcija kompleksno vezanega s citratnimi, fosfatnimi ali drugimi anioni, preostalih 40 % pa je vezanega na beljakovine, predvsem albumin.

Izločanje

Kalcij se izloča z blatom, urinom in znojem. Izločanje skozi ledvice je odvisno od glomerularne filtracije in tubularne reabsorpcije kalcija.

Vitamin D₃

Absorpcija

Vitamin D se hitro absorbira iz tankega črevesa.

Porazdelitev in presnavljanje

Holekalciferol in njegovi presnovki v krvi krožijo vezani na specifičen globulin. Holekalciferol se s hidrosilacijo v jetrih pretvori v aktivno obliko 25-hidroksiholekalciferol. Ta se v ledvicah nadalje pretvori v 1,25 hidroksiholekalciferol. 1,25 hidroksiholekalciferol je presnovek, odgovoren za povečevanje absorpcije kalcija. Vitamin D, ki se ne presnovi, se shrani v maščobna in mišična tkiva.

Izločanje

Vitamin D se izloča z blatom in urinom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Alendronat

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije pri podganjih samicah so pokazale, da je dajanje alendronata med brejostjo spremljala distocija med porodom, ki je bila povezana s hipokalcemijo. V študijah je bila pri podganah, ki so dobivale velike odmerke zdravila, pogostnost nepopolne zakostenitve pri zarodkih večja. Ni znano, ali ima to kakšen pomen pri ljudeh.

Kalcijev karbonat/vitamin D₃

V študijah na živalih so pri odmerkih, ki so daleč presegali terapevtsko območje pri ljudeh, opazili teratogenost (glejte poglavje 4.6). Poleg tistega, kar je navedeno v drugih delih Povzetka glavnih značilnosti zdravila, ni na voljo nobenih dodatnih tehtnih podatkov kar zadeva varnostno oceno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Filmsko obložena tableta

Jedro tablete

Celuloza, mikrokristalna
Brezvodni koloidni silicijev dioksid
Premreženi natrijev karmelozat
Magnezijev stearat

Obloga tablete

Mikrokristalna celuloza
Karagenan
Makrogol 8000

Šumeča tableta

Citronska kislina, brezvodna
Simetikon
Želatina
Laktoza monohidrat
Makrogol 6000
Koruzni škrob
Metilceluloza
Natrijev ciklomat
Natrijev hidrogenkarbonat
Povidon K25
Natrijev saharinat
Sojino olje, hidrogenirano
Saharoza
Vseracemni-alfa-tokoferol
Aroma pomarančnega soka (PHS-133147)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Šumeče tablete

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 1 mesec

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete:

Pretisni omot iz OPA-aluminija-PVC/aluminija.

Šumeče tablete:

Cevasti vsebniki za tablete iz polipropilena z zamaškom iz polietilena, v njih pa se nahaja tudi silikagel kot sušilno sredstvo.

Velikosti pakiranj

1 filmsko obložena tableta + 6 šumečih tablet

2 filmsko obloženi tableti + 12 šumečih tablet

4 filmsko obložene tablete + 24 (2 x 12) šumečih tablet

3 x (4 filmsko obložene tablete + 24 (2 x 12) šumečih tablet)

4 x (4 filmsko obložene tablete + 24 (2 x 12) šumečih tablet)

6 x (4 filmsko obložene tablete + 24 (2 x 12) šumečih tablet)

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

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana

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

H/13/00649/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24.10.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14.04.2015