

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva 70 mg/2800 UI comprimate  
Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva 70 mg/5600 UI comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat de 70 mg/ 2800 UI conține acid alendronic 70 mg sub formă de alendronat de sodiu trihidrat și colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>) 70 micrograme (2800 UI).

Fiecare comprimat de 70 mg/ 5600 UI conține acid alendronic 70 mg sub formă de alendronat de sodiu trihidrat și colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>) 140 micrograme (5600 UI).

#### Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat de 70 mg/ 2800 UI conține lactoză anhidră până la 90 mg, sodiu 1,67 mg și sucroză (zahăr) 13,7 mg.

Fiecare comprimat de 70 mg/ 5600 UI conține lactoză anhidră până la 64 mg, sodiu 1,67 mg și sucroză (zahăr) 27,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva 70 mg/2800 UI: comprimate alungite, biconvexe de culoare albă până la aproape albă, cu aspect marmorat, gravate cu 2800 pe una din fețe, cu dimensiuni de aproximativ 12,3±0,2 mm lungime și 6,5±0,2 mm lățime.

Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva 70 mg/5600 UI: comprimate cu formă rectangulară modificată, de culoare albă până la aproape albă, cu aspect marmorat, gravate cu 5600 pe una din fețe, cu dimensiuni de aproximativ 11,4±0,2 mm lungime și 7,2±0,2 mm lățime.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva este indicat pentru tratamentul osteoporozei în perioada de post-menopauză, la femei cu risc de deficit de vitamină D. Reduce riscul fracturilor vertebrale și de șold.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

## Doze

Doza recomandată este de un comprimat o dată pe săptămână.

Pacientele trebuie instruite ca, în cazul omiterii unei doze de Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva, să ia un comprimat în dimineața următoare zilei în care și-au amintit. Nu trebuie să utilizeze două comprimate în aceeași zi, dar trebuie să revină la administrarea o dată pe săptămână, așa cum a fost inițial programată, în ziua pe care au ales-o.

Din cauza naturii procesului patologic al osteoporozei, Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva este destinat utilizării pe termen îndelungat. Nu a fost stabilită durată optimă a tratamentului cu bifosfonați pentru osteoporoză. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reevaluată periodic, în funcție de beneficiile și riscurile potențiale ale administrării Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva, pentru fiecare caz în parte, în special după 5 sau mai mulți ani de utilizare.

Pacientele trebuie să utilizeze suplimente de calciu dacă aportul din alimentație este inadecvat (vezi pct. 4.4). Trebuie avută în vedere administrarea adițională a suplimentelor de vitamină D, în funcție de necesarul individual, ținând cont de orice aport de vitamină D din produse care conțin vitamine sau suplimente nutritive.

### **Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva 70 mg/2800 UI**

Nu a fost studiată echivalența dintre aportul săptămânal de 2800 UI vitamină D<sub>3</sub> ca urmare a administrării Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva 70 mg/ 2800 UI și administrarea zilnică de 400 UI vitamină D.

### **Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva 70 mg/5600 UI**

Nu a fost studiată echivalența dintre aportul săptămânal de 5600 UI vitamină D<sub>3</sub> ca urmare a administrării Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva 70 mg/ 5600 UI și administrarea zilnică de 800 UI vitamină D.

### *Vârstnici*

În studiile clinice nu au fost observate diferențe determinate de vârstă ale profilelor de eficacitate și siguranță ale alendronatului. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei la pacientele vârstnice.

### *Insuficiență renală*

Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva nu este recomandat pacientelor cu insuficiență renală cu clearance-ul creatininei mai mic de 35 ml/min, din cauza lipsei de experiență. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacientele cu clearance-ul creatininei mai mare de 35 ml/min.

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există date disponibile pentru combinația în doză fixă acid alendronic/colecalciferol. Datele disponibile în prezent pentru acidul alendronic la copii și adolescenți sunt descrise la pct. 5.1.

## Mod de administrare

Administrare orală.

Pentru a permite absorbția adecvată a alendronatului:

Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva trebuie administrat doar cu apă (nu cu apă minerală) cu cel puțin 30 minute înaintea primului consum de alimente, băuturi sau a primei administrări a altor medicamente (incluzând

antiacide, suplimente de calciu și vitamine) din ziua respectivă. Este posibil ca alte băuturi (incluzând apa minerală), alimente sau anumite medicamente să reducă absorbția alendronatului (vezi pct. 4.5 și pct. 4.8).

Următoarele instrucțiuni trebuie urmate cu exactitate pentru a minimaliza riscul iritației esofagiene și al reacțiilor adverse asociate (vezi pct. 4.4):

- Comprimatul de Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva trebuie înghițit doar cu un pahar plin cu apă (nu mai puțin de 200 ml), după trezirea de dimineată.
- Pacientele trebuie să înghită doar comprimatele întregi de Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva. Pacientele nu trebuie să sfărâme sau să mestece comprimatul sau să-l lase să se dizolve în gură, din cauza posibilității de apariție a ulcerărilor orofaringiene.
- Pacientele nu trebuie să stea în clinostatism cel puțin 30 minute după ce au luat Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva și până după prima masă a zilei.
- Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva nu trebuie administrat înainte de culcare sau dimineța înainte de ridicarea din pat.

### 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1.
- Anomalii ale esofagului sau alți factori care întârzie golirea esofagului, cum sunt stricturile sau acalazia.
- Incapacitatea de a sta în șezut sau în ortostatism timp de cel puțin 30 minute.
- Hipocalcemie.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Alendronat

##### *Reacții adverse la nivelul tractului gastro-intestinal superior*

Alendronatul poate determina iritație locală a mucoasei tractului gastro-intestinal superior. Deoarece există posibilitatea de agravare a bolii existente, administrarea alendronatului trebuie făcută cu precauție la pacienții cu probleme active la nivel gastro-intestinal superior, cum ar fi disfagia, boala esofagiană, gastrita, duodenita, ulcerele, sau la cele cu antecedente recente (în cursul anului anterior) ale unei boli gastro-intestinale severe, cum ar fi ulcerul peptic, sângerarea gastro-intestinală activă sau intervenția chirurgicală la nivelul tractului gastro-intestinal superior, alta decât piloroplastia (vezi pct. 4.3). La pacienții la care s-a stabilit diagnosticul de esofag Barrett, medicii curanți trebuie să ia în considerare beneficiile și riscurile potențiale ale administrării alendronatului, pentru fiecare caz în parte.

Reacțiile esofagiene (uneori severe și care necesită spitalizare), cum ar fi esofagita, ulcerele esofagiene sau eroziunile esofagiene, urmate rareori de strictura esofagiană, au fost raportate la pacienții care au primit alendronat. De aceea, medicii trebuie să fie atenți la apariția oricăror semne sau simptome care indică o posibilă reacție esofagiană, iar pacienții trebuie instruiți să întrerupă administrarea de alendronat și să se adreseze medicului în cazul în care prezintă simptome de iritație esofagiană, precum disfagia, durerea la deglutiție sau durerea retrosternală ori apariția *de novo* sau agravarea pirozisului (vezi pct. 4.8).

Riscul reacțiilor adverse esofagiene severe pare a fi mai mare la pacienții care nu iau corect alendronatul și/sau care continuă să ia alendronat după apariția simptomelor sugestive pentru iritația esofagiană. Este foarte important să fie furnizate informațiile complete pentru administrare și ca acestea să fie înțelese de către pacientă (vezi pct. 4.2). Pacienții trebuie să fie avertizate că nerespectarea acestor instrucțiuni le poate crește riscul de apariție a problemelor esofagiene.

În timp ce nu a fost observat un risc crescut în studiile clinice extinse cu alendronat, au existat raportări rare (după lansarea pe piață) de ulcere gastrice și duodenale, unele dintre acestea fiind severe și cu complicații (vezi pct. 4.8).

#### *Osteonecroză de maxilar*

Osteonecroza de maxilar, în general asociată cu extracție dentară și/sau infecție locală (inclusiv osteomielită), a fost raportată la pacienții cu cancer cărora li s-au administrat regimuri de tratament incluzând bifosfonați administrați în principal intravenos. Multora dintre aceste pacienți li s-a administrat chimioterapie și corticosteroizi. Osteonecroza maxilarului a fost raportată, de asemenea, la pacienții cu osteoporoză cărora li s-au administrat bifosfonați pe cale orală.

Următorii factori de risc trebuie luați în considerare la evaluarea riscului individual de apariție a osteonecrozei maxilarului:

- potența bifosfonatului (cea mai mare pentru acidul zolendronic), calea de administrare (vezi mai sus) și dozele cumulative
- cancerul, chimioterapia, radioterapia, corticosteroizii, inhibitorii angiogenezei, fumatul
- antecedentele de boli dentare, igiena orală deficitară, boala periodontală, procedurile dentare invazive și protezele dentare incorect ajustate

O examinare adecvată în scop preventiv a dentiției de către stomatolog trebuie luată în considerare anterior tratamentului cu bifosfonați pe cale orală la pacienții cu o stare precară a dentiției.

În timpul tratamentului, aceste pacienți trebuie să evite, dacă este posibil, procedurile dentare invazive. În cazul pacienților care dezvoltă osteonecroza maxilarului în timpul tratamentului cu bifosfonați, chirurgia dentară poate exacerba această condiție. Pentru pacienții care solicită proceduri dentare, nu sunt date disponibile care să sugereze dacă întreruperea tratamentului cu bifosfonați reduce riscul osteonecrozei maxilarului. Raționamentul clinic al medicului curant trebuie să ghideze planul de acțiune pentru fiecare pacientă, bazat pe evaluarea individuală risc/beneficiu.

În timpul tratamentului cu bifosfonați, toate pacienții trebuie încurajate să mențină o bună igienă orală, să efectueze controale dentare de rutină și să raporteze orice simptome orale, cum este mobilitatea dentară, durerea sau edemul.

#### *Osteonecroză a canalului auditiv extern*

În cursul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate cazuri de osteonecroză a canalului auditiv extern, în special în asociere cu terapia de lungă durată. Factorii de risc posibili pentru osteonecroza canalului auditiv extern includ utilizarea corticosteroizilor și chimioterapia și/sau factorii de risc locali, cum sunt infecțiile sau traumatismele. Trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a osteonecrozei canalului auditiv extern la pacienții cărora li se administrează bifosfonați, care prezintă simptome auriculare, cum sunt durerea sau secreția, sau infecții cronice ale urechii.

#### *Durere musculo-scheletică*

Durerea osoasă, articulară și/sau musculară a fost raportată la pacienții care iau bifosfonați. Conform experienței de după punerea pe piață, aceste simptome au fost rareori severe și/sau handicapante (vezi pct. 4.8). Timpul până la debutul simptomelor a variat de la o zi până la câteva luni după începerea tratamentului. La majoritatea pacienților simptomele s-au ameliorat după oprirea tratamentului. Un subgrup a prezentat recurența simptomelor atunci când li s-a administrat același medicament sau alt bifosfonat.

#### *Fracturi femurale atipice*

În timpul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanteriene și de diafiză femurală, în special la pacienții care urmează un tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Aceste fracturi transversale sau oblice scurte pot apărea oriunde de-a lungul femurului, imediat de sub trohanterul mic până imediat deasupra

platoului supracondilian. Aceste fracturi apar în urma unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unele pacienți prezintă durere la nivelul coapsei sau la nivel inghinal, asociată adesea cu aspecte imagistice de fracturi de stres, prezente cu săptămâni până la luni de zile înainte de apariția unei fracturi femurale complete. Fracturile sunt adesea bilaterale; de aceea, la pacienții tratați cu bifosfonați la care s-a confirmat apariția unei fracturi de diafiză femurală, trebuie examinat femurul contralateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi. La pacienții la care se suspicionează o fractură femurală atipică, până la finalizarea evaluării, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bifosfonați pe baza aprecierii raportului risc-beneficiu individual.

În timpul tratamentului cu bifosfonați, pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice durere la nivelul coapsei, șoldului sau la nivel inghinal, iar orice pacientă care prezintă astfel de simptome trebuie evaluată pentru o fractură femurală incompletă.

#### *Insuficiență renală*

Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva nu este recomandat pacienților cu insuficiență renală cu clearance-ul creatininei mai mic de 35 ml/min (vezi pct. 4.2).

#### *Metabolismul osos și mineral*

Trebuie avute în vedere și celelalte cauze ale osteoporozei, în afara deficitului estrogenic și îmbătrânirii.

Hipocalcemia trebuie corectată înainte începerii tratamentului cu Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva (vezi pct. 4.3).

Alte tulburări care afectează metabolismul mineral (cum ar fi deficitul vitaminei D și hipoparatiroidismul) trebuie să fie, de asemenea, tratate eficient înainte începerii tratamentului cu acest medicament. Conținutul de vitamină D al Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva nu este adecvat pentru corectarea deficitului vitaminei D. La pacienții cu aceste afecțiuni, trebuie monitorizate concentrația plasmatică a calciului și simptomele hipocalcemiei în timpul tratamentului cu Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva.

Datorită efectelor pozitive ale alendronatului de creștere a mineralizării osoase, pot să apară scăderi ale concentrațiilor plasmatică ale calciului și fosfatului, în special la pacienții care utilizează corticosteroizi, la care absorbția calciului poate să fie scăzută. De obicei, acestea sunt de mică amploare și asimptomatice. Totuși, au existat raportări rare de hipocalcemie simptomatică, care, ocazional, a fost severă și a apărut mai ales la pacienții cu afecțiuni predispozante (de exemplu: hipoparatiroidism, deficit al vitaminei D și malabsorbție a calciului) (vezi pct. 4.8).

#### Colecalciferol

Vitamina D<sub>3</sub> poate crește amploarea hipercalcemiei și/sau hipercalcimuriei atunci când este administrată pacienților cu boli asociate cu producere în exces, neregulată de calcitriol (de exemplu: leucemie, limfom, sarcoidoză). La aceste pacienți trebuie monitorizate concentrațiile urinare și plasmatică ale calciului.

Absorbția vitaminei D<sub>3</sub> poate să nu fie adecvată la pacienții cu malabsorbție.

#### Excipienți

Acest medicament conține lactoză, sodiu și sucroză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, intoleranță la galactoză, deficit total de lactază, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Alendronat

Dacă este luat în același timp, este posibil ca alimentele și băuturile (inclusiv apa minerală), suplimentele de calciu, antiacidele și unele medicamente cu administrare orală să interfereze cu absorbția alendronatului. De aceea, înainte de a lua alte medicamente cu administrare orală, pacientele trebuie să aștepte cel puțin 30 minute după ce au luat alendronatul (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Deoarece utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) se asociază cu iritație gastro-intestinală, se recomandă precauție în timpul administrării concomitente cu alendronat.

#### Colecalciferol

Olestra (aditiv alimentar), uleiurile minerale, orlistatul și chelatorii acizilor biliari (de exemplu: colestiramină, colestipol) pot influența absorbția vitaminei D. Anticonvulsivantele, cimetidina și tiazidele pot crește catabolismul vitaminei D. Trebuie avută în vedere administrarea adițională a suplimentelor de vitamină D, în funcție de necesarul individual.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva este indicat pentru utilizare doar de către femeile aflate în perioada de post-menopauză și, de aceea, nu trebuie utilizat în timpul sarcinii sau de către femeile care alăptează.

#### Sarcina

Datele provenite din utilizarea alendronatului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. Alendronatul administrat la șobolani în perioada de gestație a determinat distocie asociată hipocalcemiei (vezi pct. 5.3). Studiile la animale au evidențiat hipercalcemie și efecte toxice asupra funcției de reproducere determinate de către dozele mari de vitamină D (vezi pct. 5.3). Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă alendronatul/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Colecalciferolul și unii dintre metaboliții săi activi trec în laptele matern. Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

#### Fertilitatea

Bifosfonații sunt încorporați în matricea osoasă, de la nivelul căreia sunt eliberați treptat de-a lungul anilor. Cantitatea de bifosfonați încorporați în osul adult și, prin urmare, cantitatea disponibilă pentru eliberare înapoi în circulația sistemică, este direct legată de doza și durata administrării de bifosfonați (vezi pct. 5.2). Nu există informații cu privire la riscul fetal la om. Cu toate acestea, există un risc teoretic de afectare fetală, predominant la nivelul scheletului, în cazul în care o femeie rămâne gravidă după încheierea unui ciclu de tratament cu bifosfonați. Nu a fost studiat impactul asupra riscului variabilelor cum sunt intervalul de timp de la oprirea tratamentului cu bifosfonați până la concepție, tipul de bifosfonat administrat și calea de administrare (administrarea intravenoasă comparativ cu administrarea orală).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva nu influențează sau are influență neglijabilă directă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacientele pot prezenta anumite reacții adverse (de exemplu vedere încețoșată, amețeli și durere severă la nivelul oaselor, mușchilor sau articulațiilor (vezi pct. 4.8)) care pot influența abilitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt cele la nivelul tractului gastro-intestinal superior incluzând durere abdominală, dispepsie, ulcer esofagian, disfagie, distensie abdominală și regurgitare acidă (>1%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost raportate în timpul studiilor clinice și/sau în timpul utilizării după punerea pe piață a alendronatului.

Nu au fost identificate reacții adverse suplimentare pentru combinația dintre alendronat și colecalciferol. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ )

| <b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>                | <b>Frecvență</b>    | <b>Reacțiile adverse</b>  |
|--|---------------------|---|
| <i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>                        | Rare                | reacții de hipersensibilitate, incluzând urticarie și angioedem   |
| <i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>                      | Rare                | hipocalcemie simptomatică, adeseori asociată cu afecțiuni predispozante. <sup>§</sup>   |
| <i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>                          | Frecvente           | cefalee, amețeli <sup>†</sup>   |
|  | Mai puțin frecvente | disgeuzie <sup>†</sup>  |
| <i>Tulburări oculare:</i>  | Mai puțin frecvente | inflamație oculară (uveită, sclerită sau episclerită)   |
| <i>Tulburări acustice și vestibulare:</i>                        | Frecvente           | vertij <sup>†</sup>   |
|  | Foarte rare         | osteonecroză a canalului auditiv extern (reacție adversă specifică clasei bifosfonaților)   |
| <i>Tulburări gastro-intestinale:</i>                             | Frecvente           | durere abdominală, dispepsie, constipație, diaree, flatulență, ulcer esofagian*, disfagie*, distensie abdominală, regurgitație acidă  |
|  | Mai puțin frecvente | greață, vărsături, gastrită, esofagită*, eroziuni esofagiene*, melenă <sup>†</sup>  |
|  | Rare                | strictură esofagiană*, ulcerație orofaringiană*, leziuni gastro-intestinale superioare (perforație, ulcere, sângerare) <sup>§</sup>   |
| <i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>           | Frecvente           | alopecie <sup>†</sup> , prurit <sup>†</sup>   |
|  | Mai puțin frecvente | erupție cutanată tranzitorie, eritem  |
|  | Rare                | erupție cutanată tranzitorie cu fotosensibilitate, reacții adverse cutanate severe care includ sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică <sup>‡</sup>                    |
| <i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i> | Foarte frecvente    | durere musculo-scheletică (osoasă, musculară sau articulară) care este uneori severă <sup>†§</sup>  |
|  | Frecvente           | edem la nivel articular <sup>†</sup>  |
|  | Rare                | osteonecroză de maxilar <sup>‡§</sup> ; fracturi subtrohanteriene și fracturi atipice de diafiză femurală (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților)                           |
| <i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i> | Frecvente           | astenie <sup>†</sup> , edem periferic <sup>†</sup>  |
|  | Mai puțin frecvente | simptome tranzitorii asemănătoare celor din răspunsul din faza acută (mialgie, stare de rău și, rareori, febră), în mod caracteristic asociate începutului tratamentului <sup>†</sup> |

| Clasificarea pe aparate, sisteme și organe  | Frecvență | Reacțiile adverse |
|---|-----------|-------------------|
| <p>§ Vezi pct. 4.4</p> <p>† În timpul studiilor clinice frecvența a fost similară la grupul la care s-a administrat medicamentul și la grupul care a utilizat placebo.</p> <p>* Vezi pct. 4.2 și 4.4</p> <p>* Această reacție adversă a fost identificată în timpul supravegherii după punerea pe piață. Frecvența de reacții adverse rare a fost estimată pe baza studiilor clinice relevante.</p> |           |                   |

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

### Alendronat

#### *Simptome*

Hipocalcemia, hipofosfatemia și reacțiile adverse gastro-intestinale superioare cum sunt disconfortul gastric, pirozisul, esofagita, gastrita sau ulcerul pot rezulta în cazul producerii supradozajului după ingestia medicamentului.

#### *Conduită terapeutică*

Nu sunt disponibile informații despre abordarea terapeutică a supradozajului cu alendronat. În cazul supradozajului cu Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva, trebuie administrate lapte sau antiacide pentru a lega alendronatul. Din cauza riscului de iritație esofagiană, nu trebuie provocate vărsăturile, iar pacienta trebuie să rămână în ortostatism.

### Colecalciferol

Toxicitatea vitaminei D nu a fost documentată în timpul tratamentului cronic la adulții în general sănătoși, la doze mai mici de 10000 UI pe zi. Într-un studiu clinic efectuat la adulți sănătoși, administrarea unei doze de 4000 UI vitamină D<sub>3</sub> pe zi, pe o perioadă de până la cinci luni nu a fost asociată cu hiper calciurie sau hiper calcemie.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul afecțiunilor osoase, bifosfonați, combinații, codul ATC: M05BB03

#### Mecanism de acțiune



### *Alendronat*

Alendronatul sodic este un bifosfonat care inhibă resorbția osoasă osteoclastică fără a avea efect direct asupra formării osoase. Studiile preclinice au arătat o localizare preferențială a alendronatului la nivelul locurilor de resorbție activă. Activitatea osteoclastelor este inhibată, dar recrutarea și atașarea osteoclastelor nu sunt afectate. Osul format în perioada tratamentului cu alendronat este de calitate normală.

### *Colecalciferol (vitamină D<sub>3</sub>)*

Vitamina D<sub>3</sub> este produsă în piele prin conversia 7-dehidrocolesterolului în vitamină D<sub>3</sub> de către radiațiile ultraviolete. În absența unei expuneri adecvate la lumina solară, vitamina D<sub>3</sub> este un factor nutritiv esențial. Vitamina D<sub>3</sub> este transformată în 25-hidroxitamină D<sub>3</sub> și depozitată la nivel hepatic până este utilizată. Conversia la nivel renal în forma activă de hormon care mobilizează calciul, 1,25-dihidroxitamină D<sub>3</sub> (calcitriol), este reglată strict. Principala acțiune a 1,25-dihidroxitaminei D<sub>3</sub> este de a crește absorbția intestinală atât a calciului, cât și a fosfatului, precum și de a regla concentrația plasmatică a calciului, excreția renală a calciului și fosfatului, formarea osoasă și resorbția osoasă.

Vitamina D<sub>3</sub> este necesară pentru formarea normală a oaselor. Insuficiența vitaminei D apare când atât expunerea la lumina solară, cât și aportul dietetic sunt inadecvate. Insuficiența este asociată cu balanța negativă a calciului, pierdere de masă osoasă și risc crescut de fracturi scheletale. Deficiența în cazurile severe conduce la hiperparatiroidism secundar, hipofosfatemie, slăbirea musculaturii proximale și osteomalacie, ceea ce crește și mai mult riscul de căderi și fracturi la pacientele cu osteoporoză. Suplimentele de vitamină D reduc aceste riscuri și consecințele acestora.

Osteoporoza este definită prin densitatea minerală osoasă (DMO) a coloanei vertebrale sau a șoldului cu 2,50 deviații standard (DS) sub valoarea medie întâlnită la populația tânără normală sau prin antecedente de fractură pe os fragil, indiferent de valoarea DMO.

### Eficacitate și siguranță clinică

#### *Studiile cu Acid alendronic/Colecalciferol*

Efectul **dozei celei mai mici** de acid alendronic/colecalciferol (alendronat 70 mg/vitamină D<sub>3</sub> 2800 UI) asupra statusului vitaminei D a fost demonstrat într-un studiu multinațional, desfășurat pe durata a 15 săptămâni, în care au fost înrolate 682 femei cu osteoporoză în post-menopauză (concentrații plasmatiche ale 25-hidroxitaminei D la început: medie, 56 nmol/l [22,3 ng/ml]; interval, 22,5-225 nmol/l [9-90 ng/ml]). Pacientele au utilizat concentrația mai mică (70 mg/2800 UI) de acid alendronic/colecalciferol (n=350) sau alendronat 70 mg (n=332) o dată pe săptămână; administrarea adițională a suplimentelor de vitamină D a fost interzisă. După 15 săptămâni de tratament, valorile medii ale concentrațiilor plasmatiche ale 25 hidroxitaminei D au fost semnificativ mai mari (26%) în grupul tratat cu acid alendronic/colecalciferol (70 mg/2800 UI) (56 nmol/l [23 ng/ml]) față de cele ale grupului tratat doar cu alendronat (46 nmol/l [18,2 ng/ml]). Procentul de paciente cu deficit de vitamină D (concentrații plasmatiche ale 25-hidroxitaminei D <37,5 nmol/l [<15 ng/ml]) a fost redus semnificativ, cu 62,5% în cazul administrării acid alendronic/colecalciferol (70 mg/2800 UI), față de monoterapia cu alendronat (12% față de, respectiv, 32%), până în săptămâna a 15-a. Procentul de paciente cu deficit de vitamină D (concentrații plasmatiche ale 25-hidroxitaminei D <22,5 nmol/l [<9 ng/ml]) a fost redus semnificativ, cu 92% în cazul administrării de acid alendronic/colecalciferol (70 mg/2800 UI), față de monoterapia cu alendronat (1% față de, respectiv, 13%). În acest studiu, valorile medii ale concentrației plasmatiche ale 25-hidroxitaminei D la pacientele cu deficit de vitamină D la început (25-hidroxitaminei D, 22,5-37,5 nmol/l [9 la <15 ng/ml]) au crescut de la 30 nmol/l (12,1 ng/ml) la 40 nmol/l (15,9 ng/ml) în săptămâna a 15-a la grupul tratat cu acid alendronic/colecalciferol (70 mg/2800 UI) (n=75) și au scăzut de la 30 nmol/l (12,0 ng/ml) la început la 26 nmol/l (10,4 ng/ml) în săptămâna a 15-a la grupul care a utilizat doar alendronat (n=70). Nu au existat diferențe ale valorilor medii ale concentrațiilor plasmatiche ale calciului, fosfatului sau ale concentrației calciului în urina din 24 ore între cele două grupuri de tratament.

Efectul administrării dozei mai mici a acid alendronic /colecalciferol (alendronat 70 mg/vitamină D<sub>3</sub> 2800 UI) împreună cu 2800 UI vitamină D<sub>3</sub> administrată adițional, pentru un total de 5600 UI (cantitatea de vitamină D<sub>3</sub> din compoziția concentrației mai mari de acid alendronic /colecalciferol) o dată pe săptămână, a fost demonstrat într-o extensie de studiu, desfășurată pe durata a 24 săptămâni, în care au fost înrolate 619 femei cu osteoporoză, în perioada de post-menopauză. Pacientele din grupul cu administrare de vitamină D<sub>3</sub> 2800 UI au utilizat acid alendronic /colecalciferol (70 mg/2800 UI) (n=299), iar pacientele din grupul cu administrare de vitamină D<sub>3</sub> 5600 UI au utilizat acid alendronic /colecalciferol (70 mg/2800 UI) împreună cu 2800 UI vitamină D<sub>3</sub> administrată adițional (n=309) o dată pe săptămână; administrarea adițională a suplimentelor de vitamină D a fost permisă. După 24 săptămâni de tratament, valorile medii ale concentrațiilor plasmaticice ale 25-hidroxivitaminei D au fost semnificativ mai mari în grupul cu administrare de vitamină D<sub>3</sub> 5600 UI (69 nmol/l [27,60 ng/ml]), față de cele observate la grupul cu administrare de vitamină D<sub>3</sub> 2800 UI (64 nmol/l [25,50 ng/ml]). Procentul de paciente cu deficit de vitamină D a fost de 5,40% în grupul cu administrare de vitamină D<sub>3</sub> 2800 UI, față de 3,20% în grupul cu administrare de vitamină D<sub>3</sub> 5600 UI, până în săptămâna 24 a extensiei. Procentul de paciente cu deficit de vitamină D a fost de 0,30% în grupul cu administrare de vitamină D<sub>3</sub> 2800 UI, față de zero în grupul cu administrare de vitamină D<sub>3</sub> 5600 UI. Nu au existat diferențe ale valorilor medii ale concentrațiilor plasmaticice ale calciului, fosfatului sau ale concentrației calciului în urina de pe 24 ore între cele două grupuri de tratament. Procentul de paciente cu hiper calciurie la sfârșitul celor 24 săptămâni ale extensiei nu a fost diferit din punct de vedere statistic între grupurile de tratament.

#### *Studiile cu alendronat*

Echivalența terapeutică a administrării alendronatului în doză de 70 mg o dată pe săptămână (n=519) și în doză de 10 mg pe zi (n=370) a fost demonstrată într-un studiu multicentric desfășurat pe durata unui an la femei în post-menopauză cu osteoporoză. Creșterile medii față de valorile de la început ale DMO a coloanei vertebrale lombare la un an au fost 5,10% (ÎI 95%: 4,8, 5,4%) la grupul tratat cu doza de 70 mg o dată pe săptămână și de 5,4% (ÎI 95%: 5,0, 5,8%) la grupul tratat cu doza de 10 mg pe zi. Creșterile medii ale DMO au fost de 2,3% și 2,9% la nivelul colului femural și 2,9% și 3,1% la nivelul întregului șold la grupurile tratate cu dozele de 70 mg o dată pe săptămână și, respectiv, 10 mg pe zi. Cele două grupuri de tratament au fost, de asemenea, similare în ceea ce privește creșterile DMO la nivelul altor zone ale scheletului.

Efectele alendronatului asupra masei osoase și incidenței fracturilor la femei aflate în perioada de post-menopauză au fost evaluate în două studii de eficacitate inițială cu protocol identic (n=994), precum și în studiul Fracture Intervention Trial (FIT: n=6459).

În studiile de eficacitate inițială, creșterile medii ale DMO observate în urma administrării dozei de 10 mg alendronat pe zi, comparativ cu placebo, după trei ani de tratament au fost de 8,8%, 5,9% și 7,8% la nivelul coloanei vertebrale, colului femural și, respectiv, trohanterului. DMO a corpului ca întreg a crescut, de asemenea, semnificativ. A existat o scădere cu 48% (alendronat 3,2% față de placebo 6,2%) a procentului de paciente tratate cu alendronat care au prezentat una sau mai multe fracturi vertebrale, față de cele la care s-a administrat placebo. În perioada de extensie cu durata de doi ani a acestor studii, valorile DMO la nivelul coloanei vertebrale și a trohanterului au continuat să crească, iar valorile DMO la nivelul colului femural și corpului ca întreg au fost menținute.

FIT a constat în două studii cu control placebo în care a fost utilizat zilnic alendronat (5 mg pe zi timp de doi ani și 10 mg pe zi timp de unul sau doi ani suplimentari):

- FIT 1: Un studiu de trei ani care a inclus 2027 paciente care au avut la început cel puțin o fractură vertebrală (tasare). În acest studiu, administrarea zilnică a alendronatului a redus incidența a  $\geq 1$  fractură vertebrală nouă cu 47% (alendronat 7,9% față de placebo 15,0%). În plus, a fost observată o reducere semnificativă statistic a incidenței fracturilor de șold (1,1% față de 2,2%, o reducere cu 51%).

- FIT 2: Un studiu de patru ani care a inclus 4432 paciente cu masă osoasă diminuată, dar fără fractură vertebrală la început. În acest studiu, în analiza subgrupului de femei cu osteoporoză (37% din populația generală care corespunde definiției de mai sus a osteoporozei) a fost observată o diferență semnificativă a incidenței fracturilor de șold (alendronat 1,0% față de placebo 2,2%, o reducere cu 56%) și a incidenței de  $\geq 1$  fractură vertebrală (2,9% față de 5,8%, o reducere cu 50%).

#### *Rezultate ale testelor de laborator*

În studiile clinice, scăderile asimptomatice, ușoare și tranzitorii ale concentrațiilor plasmatiche ale calciului și fosfatului au fost observate la aproximativ 18% și, respectiv, 10% dintre pacientele care au utilizat alendronat 10 mg pe zi, comparativ cu aproximativ 12% și, respectiv, 3% dintre cele cărora li s-a administrat placebo. Totuși, incidența scăderii concentrației plasmatiche a calciului la  $< 8,0$  mg/dl (2,0 mmol/l) și a concentrației plasmatiche a fosfatului la  $\leq 2,0$  mg/dl (0,65 mmol/l) au fost similare la ambele grupuri de tratament.

#### Copii și adolescenți

Alendronatul sodic a fost studiat la un număr mic de pacienți cu osteogenesis imperfecta cu vârsta sub 18 ani. Rezultatele sunt insuficiente pentru a susține utilizarea alendronatului sodic la copii și adolescenți cu osteogenesis imperfecta.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Alendronat

#### *Absorbție*

Comparativ cu doza de referință administrată intravenos, biodisponibilitatea orală medie a alendronatului la femei a fost de 0,64% pentru dozele cuprinse între 5 până la 70 mg atunci când a fost administrat după post alimentar pe durata nopții și cu două ore înainte de micul-dejun standardizat. Biodisponibilitatea a scăzut în mod similar la o valoare estimată de 0,46% și 0,39% atunci când alendronatul a fost administrat cu o oră sau o jumătate de oră înainte de micul-dejun standardizat.

În studiile pentru indicația de osteoporoză, alendronatul a fost eficace atunci când a fost administrat cu cel puțin 30 minute înaintea primului consum din zi de alimente sau băuturi.

Alendronatul din cadrul combinației conținute în comprimatul Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva (70 mg/2800UI) și Acid alendronic/Colecalciferol Zentiva (70 mg/5600 UI) este bioechivalent cu cel din comprimatul care conține doar 70 mg alendronat.

Biodisponibilitatea a fost neglijabilă dacă alendronatul a fost administrat cu, sau cu până la două ore după micul-dejun standardizat. Administrarea concomitentă a alendronatului cu cafea sau suc de portocale a redus biodisponibilitatea cu aproximativ 60%.

La voluntarii sănătoși, prednisonul administrat oral (20 mg de trei ori pe zi timp de cinci zile) nu a determinat o modificare semnificativă clinic a biodisponibilității orale a alendronatului (o creștere medie cuprinsă între 20%-44%).

#### *Distribuție*

Studiile la șobolani arată că alendronatul se distribuie temporar la nivelul țesuturilor moi după administrarea intravenoasă a 1 mg/kg, dar este apoi redistribuit rapid la nivel osos sau excretat în urină. La om, volumul aparent de distribuție, exceptând cea osoasă, la starea de echilibru, este de cel puțin 28 litri. Concentrațiile plasmatiche ale alendronatului după administrarea dozelor orale terapeutice sunt prea mici pentru decelare analitică ( $< 5$  ng/ml). La om, procentul de legare de proteinele plasmatiche este de aproximativ 78%.

#### *Metabolizare*

Nu există date conform cărora alendronatul este metabolizat la animale sau la om.

#### *Eliminare*

După administrarea intravenoasă a unei singure doze de [<sup>14</sup>C] alendronat, aproximativ 50% din substanța marcată radioactiv a fost excretată în urină în decurs de 72 ore, iar în materiile fecale substanța marcată radioactiv a fost decelată în cantitate foarte mică sau a fost absentă. După administrarea intravenoasă a unei singure doze de 10 mg, clearance-ul renal al alendronatului a fost de 71 ml/min, iar clearance-ul sistemic nu a depășit 200 ml/min. Concentrațiile plasmatică au scăzut cu peste 95% în decurs de șase ore după administrarea intravenoasă. La om, timpul de înjumătățire plasmatică terminal este estimat la peste zece ani, ceea ce ilustrează eliberarea alendronatului de la nivelul scheletului. La șobolani, alendronatul nu este excretat prin intermediul sistemelor renale de transport al acizilor sau bazelor și, de aceea, nu se așteaptă să interfereze la om cu excreția prin intermediul acestor sisteme a altor medicamente.

#### Colecalciferol

##### *Absorbție*

La voluntarii adulți sănătoși (bărbați și femei), în urma administrării acid alendronic/colecalciferol 70mg/ 2800 UI după un post alimentar pe durata nopții și cu două ore înaintea mesei, valoarea medie a ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp ( $ASC_{0-120\text{ ore}}$ ) a vitaminei D<sub>3</sub> (neajustată în funcție de valorile vitaminei D<sub>3</sub> endogene) a fost de 296,4 ng•oră/ml. Valoarea medie a concentrației plasmatică maxime ( $C_{\text{max}}$ ) a vitaminei D<sub>3</sub> a fost de 5,90 ng/ml, iar valoarea medie a timpului de atingere a concentrației plasmatică maxime ( $T_{\text{max}}$ ) a fost de 12 ore. Biodisponibilitatea dozei de 2800 UI vitamină D<sub>3</sub> din compoziția acid alendronic/colecalciferol este similară cu a dozei de 2800 UI vitamină D<sub>3</sub> administrată în monoterapie.

La voluntarii adulți sănătoși (bărbați și femei), în urma administrării de acid alendronic/colecalciferol 70 mg/5600 UI după un post alimentar pe durata nopții și cu două ore înaintea mesei, valoarea medie a ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp ( $ASC_{0-80\text{ ore}}$ ) a vitaminei D<sub>3</sub> (neajustată în funcție de valorile vitaminei D<sub>3</sub> endogene) a fost de 490,2 ng•oră/ml. Valoarea medie a concentrației plasmatică maxime ( $C_{\text{max}}$ ) a vitaminei D<sub>3</sub> a fost de 12,2 ng/ml, iar valoarea medie a timpului de atingere a concentrației plasmatică maxime ( $T_{\text{max}}$ ) a fost de 10,6 ore. Biodisponibilitatea dozei de 5600 UI vitamină D<sub>3</sub> din compoziția acid alendronic/colecalciferol este similară cu a dozei de 5600 UI vitamină D<sub>3</sub> administrată în monoterapie.

##### *Distribuție*

După absorbție, vitamina D<sub>3</sub> intră în sânge ca parte a chilomicronilor. Vitamina D<sub>3</sub> este distribuită rapid în cea mai mare parte la nivel hepatic unde este metabolizată la 25-hidroxitamină D<sub>3</sub>, principala formă de depozit. Cantități mai mici sunt distribuite la nivelul țesutului adipos și țesutului muscular și depozitate aici sub formă de vitamină D<sub>3</sub> de unde sunt eliberate ulterior în circulație. Vitamina D<sub>3</sub> circulantă este legată de proteina de legare a vitaminei D.

##### *Metabolizare*

Vitamina D<sub>3</sub> este metabolizată rapid prin hidroxilare hepatică la 25-hidroxitamină D<sub>3</sub> și apoi metabolizată la nivel renal la 1,25-dihidroxitamină D<sub>3</sub>, care reprezintă forma activă biologic. Alte hidroxilări au loc ulterior, înainte de eliminare. Un mic procent de vitamină D<sub>3</sub> suferă glucuronidare înainte de eliminare.

##### *Eliminare*

Atunci când vitamina D<sub>3</sub> marcată radioactiv a fost administrată la subiecți sănătoși, valoarea medie a excreției urinare a substanței marcate radioactiv după 48 ore a fost de 2,40%, iar valoarea medie a substanței marcate radioactiv din materiile fecale după 4 zile a fost de 4,90%. În ambele cazuri, substanța marcată radioactiv excretată a fost aproape exclusiv sub formă de metaboliți direcți ai medicamentului inițial. Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică a vitaminei D<sub>3</sub> după administrarea orală a unei doze de acid alendronic/colecalciferol (70 mg/2800 UI) este de aproximativ 24 ore.

### *Insuficiență renală*

Studiile preclinice arată că alendronatul care nu este depozitat la nivel osos este excretat rapid în urină. Nu au fost descoperite dovezi ale saturării captării osoase după administrarea cronică la animale a dozelor intravenoase cumulative de până la 35 mg/kg. Deși nu sunt disponibile informații clinice, este probabil ca, la fel ca la animale, eliminarea alendronatului pe cale renală să fie redusă la pacienții cu insuficiență renală. De aceea, poate fi așteptată o acumulare oarecum mai mare a alendronatului la nivel osos la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

### **5.3. Date preclinice de siguranță**

Nu au fost efectuate studii non-clinice cu asocierea dintre alendronat și colecalciferol.

#### Alendronat

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogenetic. Studiile la șobolani au arătat că tratamentul cu alendronat la femele în perioada de gestație a fost asociat cu distocie, care a fost determinată de către hipocalcemie. În studii, șobolanii cărora li s-au administrat doze mari au prezentat o incidență crescută a osificării fetale incomplete. Nu este cunoscută relevanța la om.

#### Colecalciferol

În studiile la animale a fost observată toxicitatea asupra funcției de reproducere la doze cu mult mai mari decât dozele terapeutice utilizate la om.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză anhidră  
Celuloză microcristalină  
Croscarmeloză sodică  
Stearat de magneziu  
Ulei rafinat de floarea soarelui  
Butilhidroxitoluen (BHT) (E 321)  
Gelatină  
Sucroză (zahăr)  
Amidon de porumb  
Silicat de aluminiu și magneziu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se pătra în blisterul original, pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din Al/Al (PA-AL-PVC/Al) ambalate în cutii de carton care conțin 2, 4, 12 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37, Praga 10

Republica Cehă

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14965/2023/01-03

14966/2023/01-03

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări – August 2017

Reînnoirea autorizației – Martie 2023

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2023