

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Da-Bone 70 mg/5600 UI comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține sucroză (zahăr) 11,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate sub formă de capsulă, de culoare albă până la aproape albă, cu dimensiuni de aproximativ 12,7mm x 6,4mm, marcate cu "A70" pe o față și cu "5600" pe cealaltă față

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Da-Bone este indicat pentru tratamentul osteoporozei la femei aflate la menopauză, cărora nu li se administrează suplimente de vitamină D și prezintă risc de deficit de vitamină D. Da-Bone reduce riscul fracturilor vertebrale și de șold.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Doza recomandată este de un comprimat Da-Bone o dată pe săptămână.

Pacientele trebuie instruite ca în cazul omiterii unei doze de Da-Bone, 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, Da-Bone este destinat utilizării de lungă durată. Nu a fost stabilită durata optimă a tratamentului cu bifosfonați pentru osteoporoză. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reevaluată periodic, în funcție de beneficiile și riscurile potențiale ale administrării Da-Bone, 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). Nu a fost studiată echivalența dintre aportul săptămânal a 5600 UI vitamină D<sub>3</sub> ca urmare a administrării Da-Bone și administrarea zilnică a 800 UI vitamină D.

#### *Pacientele vârstnice:*

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

#### *Insuficiență renală:*

Da-Bone nu este recomandat pacientelor cu insuficiență renală a căror rată a filtrării glomerulare (RFG) este mai mică de 35 ml/min, din cauza lipsei de experiență. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacientele cu RFG mai mare de 35 ml/min.

#### *Copii și adolescenți:*

Siguranța și eficacitatea Da-Bone la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Da-Bone nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani deoarece nu există date disponibile.

### Mod de administrare

Administrare orală.

Pentru a permite absorbția adecvată a alendronatului:

Da-Bone 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 zi. Este posibil ca alte băuturi (incluzând apa minerală), alimente sau 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):

- Da-Bone trebuie înghițit doar cu un pahar plin cu apă (nu mai puțin de 200 ml), după trezirea de dimineață.
- Pacientele trebuie să înghită doar comprimatele întregi de Da-Bone. 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 până după prima masă a zilei.
- Pacientele nu trebuie să stea în clinostatism timp de cel puțin 30 minute după ce au luat Da-Bone.
- Da-Bone nu trebuie administrat la culcare sau înaintea trezirii de dimineață.

### **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 esofagiană, cum sunt strictura sau akalazia.
- Imposibilitatea de a sta în ortostatism sau de a sta în șezut 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 pacientele cu probleme active la nivelul tractului gastro-intestinal superior, cum sunt disfagia, boala esofagiană, gastrita, duodenita, ulcerul sau cele cu antecedente recente (în cursul anului anterior) ale unei boli gastro-intestinale severe, cum sunt ulcerul gastro-duodenal, sângerarea

gastro-intestinală activă sau intervenția chirurgicală la nivelul tractului gastro-intestinal superior, alta decât piloroplastia (vezi pct. 4.3). La pacientele la care s-a stabilit diagnosticul 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 sunt esofagita, ulcerele esofagiene sau eroziunile esofagiene, urmate rareori de strictura esofagiană, au fost raportate la pacientele care au utilizat alendronat. Prin urmare, medicii trebuie să fie atenți la apariția oricăror semne sau simptome care indică o posibilă reacție esofagiană, iar pacientele trebuie instruite să întrerupă administrarea de alendronat și să se adreseze medicului în cazul în care prezintă simptome de iritație esofagiană cum sunt 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 pacientele care nu utilizează corect alendronat 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). Pacientele trebuie 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 pacientele cu neoplasm cărora li s-au administrat scheme terapeutice care au inclus în principal bifosfonați administrați intravenos.

Multora dintre aceste paciente li s-au administrat chimioterapie și corticosteroizi. Osteonecroza de maxilar a fost raportată, de asemenea, la pacientele 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 de maxilar:

- potența bifosfonatului (cea mai mare pentru acidul zolendronic), calea de administrare (vezi mai sus) și dozele cumulative
- neoplasmul, chimioterapie, radioterapie, utilizarea de corticosteroizi, fumatul
- antecedentele de boli dentare, igiena orală deficitară, boala periodontală, procedurile dentare invazive și protezele dentare incorect ajustate

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

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

În timpul tratamentului cu bifosfonați, toate pacientele trebuie încurajate să mențină o bună igienă orală, să efectueze controale dentare de rutină și să raporteze orice simptome la nivelul cavității bucale, cum sunt mobilitatea dentară, durerea sau edemul.

#### *Osteonecroza 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 chimioterapie 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, inclusiv infecții cronice ale urechii.

#### *Durere musculo-scheletică*

Durerea osoasă, articulară și/sau musculară a fost raportată la pacientele care utilizează bifosfonați. Conform experienței de după punerea pe piață, aceste simptome au fost rareori severe și/sau invalidante (vezi pct. 4.8). Timpul până la debutul simptomelor a variat de la o zi până la câteva luni după începerea tratamentului. La majoritatea pacientelor 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 pacientele care urmează un tratament de lungă durată 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 ca urmare a unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unele paciente 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; prin urmare, la pacientele tratate 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 pacientele 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, pacientele trebuie sfătuite 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*

Da-Bone nu este recomandat pacientelor cu insuficiență renală a căror RFG este mai mică 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 înaintea începerii tratamentului cu Da-Bone (vezi pct. 4.3). De asemenea, alte tulburări care afectează metabolismul mineral (cum sunt deficitul de vitamină D și hipoparatiroidismul) trebuie să fie tratate eficient înaintea începerii tratamentului cu Da-Bone. Conținutul de vitamină D al Da-Bone nu este adecvat pentru corectarea deficitului de vitamină D. La pacientele cu aceste afecțiuni, trebuie monitorizate concentrația plasmatică a calciului și simptomele hipocalcemiei în timpul tratamentului cu Da-Bone.

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

#### *Colecalciferol*

Vitamina D<sub>3</sub> poate crește amploarea hipercalcemiei și/sau hipercalciuriei atunci când este administrată pacientelor cu boli asociate cu supraproducere neregulată de calcitriol (de exemplu: leucemie, limfom, sarcoidoză). La aceste paciente trebuie monitorizate concentrațiile urinare și plasmatiche ale calciului.

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

## *Excipienți*

### *Zahăr*

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### *Sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, 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. Prin urmare, 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, 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.

În cazul tratamentului cu diuretice tiazidice, care determină scăderea eliminării urinare a calciului, se recomandă monitorizarea concentrației calciului plasmatic.

Administrarea concomitentă de corticosteroizi poate reduce efectele vitaminei D.

În cazul tratamentului cu medicamente care conțin digitalice și alte glicozide cardiace, administrarea vitaminei D poate crește riscul de toxicitate la digitalice (aritmie). Se impune supraveghere medicală strictă și, dacă este necesar, monitorizarea concentrației plasmatice a calciului și monitorizarea electrocardiografică.

Substanța citotoxică actinomicină și medicamentele antifungice **care conțin** derivați de azol interferează cu acțiunea vitaminei D, prin inhibarea conversiei 25-hidroxitamini D la 1,25-dihidroxitamină D prin intermediul enzimei de la nivel renal, 25-dihidroxitamină D-1-hidroxilază.

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

Da-Bone este indicat pentru utilizare doar la femeile aflate la menopauză și, prin urmare, nu trebuie utilizat în perioada de sarcină sau de către femeile care alăptează.

### *Sarcina*

Nu există date adecvate privind utilizarea Da-Bone la femeile gravide. Studiile la animale efectuate cu alendronat nu au evidențiat efecte nocive directe asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale sau dezvoltării post-natale. 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 utilizarea de doze mari de vitamină D (vezi pct. 5.3).

### *Alăptarea*

Nu se știe dacă alendronatul este excretat în laptele matern uman. Colecalciferolul și unii dintre metaboliții săi activi trec în laptele matern.

#### *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 al 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**

Da-Bone nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Anumite reacții adverse (de exemplu vedere încețoșată, amețeli și durere severă la nivelul oaselor, mușchilor sau articulațiilor (vezi pct. 4.8)), care au fost raportate la utilizarea Da-Bone pot afecta capacitatea unor pacienți de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

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 %).

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 ( $> 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $> 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $> 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ )

<b><i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i></b>	<i>Rare:</i> reacții de hipersensibilitate, incluzând urticarie și angioedem
<b><i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i></b>	<i>Rare:</i> hipocalcemie simptomatică, adeseori asociată cu afecțiuni predispozante <sup>1</sup>
<b><i>Tulburări ale sistemului nervos:</i></b>	<i>Frecvente:</i> cefalee, amețeli <sup>2</sup> <i>Mai puțin frecvente:</i> disgeuzie <sup>2</sup>
<b><i>Tulburări oculare:</i></b>	<i>Mai puțin frecvente:</i> inflamație oculară (uveită, sclerită, episclerită)
<b><i>Tulburări acustice și vestibulare:</i></b>	<i>Frecvente:</i> vertij <sup>2</sup>
<b><i>Tulburări gastro-intestinale:</i></b>	<i>Frecvente:</i> durere abdominală, dispepsie, constipație, diaree, meteorism abdominal, ulcer esofagian <sup>3</sup> , disfagie <sup>3</sup> , distensie abdominală, regurgitație acidă <i>Mai puțin frecvente:</i> greață, vărsături, gastrită, esofagită <sup>3</sup> , eroziuni esofagiene <sup>3</sup> , melenă <sup>2</sup> <i>Rare:</i> strictură esofagiană <sup>3</sup> , ulcerație orofaringiană <sup>3</sup> , leziuni la nivelul tractului gastro-intestinal superior (perforație, ulcere, sângerare) <sup>1</sup>
<b><i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i></b>	<i>Frecvente:</i> alopecie <sup>2</sup> , prurit <sup>2</sup> <i>Mai puțin frecvente:</i> erupție cutanată tranzitorie, eritem

	<i>Rare</i> : erupție cutanată tranzitorie cu fotosensibilitate, reacții adverse cutanate severe care includ sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică <sup>4</sup>
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</b>	<i>Foarte frecvente</i> : durere musculo-scheletică (osoasă, musculară sau articulară) care este uneori severă <sup>1,2</sup> <i>Frecvente</i> : tumefiere la nivel articular <sup>1</sup> <i>Rare</i> : osteonecroză de maxilar <sup>1,4</sup> ; fracturi subtrohanteriene și fracturi de diafiză femurală atipice <sup>5</sup> (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților) <i>Foarte rare</i> : Osteonecroza canalului auditiv extern (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților).
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</b>	<i>Frecvente</i> : astenie <sup>2</sup> , edem periferic <sup>2</sup> <i>Mai puțin frecvente</i> : simptome tranzitorii asemănătoare celor din răspunsul din faza acută (mialgie, stare de rău și, rareori, febră), în mod caracteristic asociate începutului tratamentului <sup>2</sup>
<sup>1</sup> Vezi pct. 4.4. <sup>2</sup> În timpul studiilor clinice frecvența a fost similară la grupul la care s-a administrat medicamentul și la grupul care a utilizat placebo. <sup>3</sup> Vezi pct. 4.2 și 4.4. <sup>4</sup> 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. <sup>5</sup> Identificate după punerea pe piață.	

#### 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

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*

În caz de supradozaj, după administrarea orală, pot să apară hipocalcemia, hipofosfatemia și reacțiile adverse la nivelul tractului gastro-intestinal superior cum sunt disconfortul abdominal, pirozisul, esofagita, gastrita sau ulcerul.

Nu sunt disponibile informații despre tratamentul supradozajului cu alendronat. În cazul supradozajului cu Da-Bone, 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 al adulților aparent sănătoși, în cazul utilizării de 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 hipercalcemie sau hipercalcemie.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Comprimatul Da-Bone conține o asociere de două substanțe active, alendronat sodic monohidrat și colecalciferol (vitamină D<sub>3</sub>).

#### *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 influențate. 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-hidroxivitamină D<sub>3</sub> și depozitată temporar la nivel hepatic. Conversia la nivel renal în forma activă de hormon care mobilizează calciul, 1,25-dihidroxivitamină D<sub>3</sub> (calcitriol), este reglată strict. Principala acțiune a 1,25-dihidroxivitaminei 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. Deficitul de vitamină D apare atât atunci când expunerea la lumina solară cât și aportul dietetic sunt inadecvate. Deficitul este asociat cu o balanță negativă a calciului, pierdere de masă osoasă și risc crescut de fracturi scheletale. În cazurile severe, deficitul duce la hiperparatiroidism secundar, hipofosfatemie, slăbire a 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) la nivelul coloanei vertebrale sau șoldului cu 2,50 deviații standard (DS) sub valoarea medie întâlnită la populația tânără sănătoasă, sau prin antecedente de fractură pe os fragil, indiferent de valoarea DMO.

#### *Studiile cu Da-Bone*

Efectul dozei de Da-Bone (alendronat 70 mg/vitamină D<sub>3</sub> 2800 UI și alendronat 70 mg/vitamină D<sub>3</sub> 5600 UI) asupra statusului vitaminei D a fost demonstrat într-un studiu multinațional, desfășurat pe durata a 15 săptămâni, în care au fost înrolate 476 femei cu osteoporoză, aflate la menopauză (concentrații plasmatică ale 25-hidroxivitaminei D la început: medie, 18,76 ng/l; interval 9-47,7 ng/l, vârsta: medie, 63 ani; interval 42 – 93 ani). Pacientelor li s-a administrat concentrația mai mică de Da-Bone (70 mg/2800 UI) (n=157), concentrația mai mare (70 mg/5600 UI) sau Fosamax (alendronat) 70 mg (n=158) o dată pe săptămână; administrarea adițională a suplimentelor de vitamină D a fost interzisă. Toate pacientele au utilizat suplimente cu calciu, administrate pe cale orală, în doză de 500 mg pe zi. Pacientele au avut de respectat restricții alimentare și au trebuit să evite expunerea la lumina solară. După 15 săptămâni de tratament, valorile medii ale concentrațiilor plasmatică ale 25-hidroxivitaminei D au fost semnificativ mai mari în grupurile de tratament cu Da-Bone (70 mg/2800 UI) (24,07 ng/ml) și Da-Bone (70 mg/5600 UI) (28,13 ng/ml), față de cele observate în grupul la care s-a administrat doar alendronat (18,07 ng/ml).

Procentul de paciente cu deficit de vitamină D (concentrații plasmatică ale 25-hidroxivitaminei D <37,50 nmol/l [ $<15$  ng/ml]) a fost redus semnificativ cu 75,06 % în cazul administrării de Da-Bone (70 mg/2800 UI) și cu 87,44 % în cazul administrării de Da-Bone (70 mg/5600 UI), față de monoterapia cu alendronat (8,8 % și 4,7 % față de, respectiv, 37 %), până în săptămâna a 15-a.

Procentul de paciente cu deficit de vitamină D (concentrații plasmatică ale 25-hidroxivitaminei D <22,50 nmol/l [ $<9$  ng/ml]) a fost redus semnificativ cu 63,44 % în cazul administrării de Da-Bone (70

mg/2800 UI), față de monoterapia cu alendronat (5,1 % față de, respectiv, 15,1 %). Riscul de deficit de vitamină D (concentrații plasmatice ale 25-hidroxivitaminei D [ $<9$  ng/ml]) a fost redus semnificativ cu 82,57 % în cazul administrării de Acid alendronic/ Colecalciferol Teva (70 mg/5600 UI) față de monoterapia cu alendronat (2,7% față de, respectiv, 15,1%).

#### *Studiile cu alendronat*

Echivalența terapeutică a administrării de alendronat 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 aflate la menopauză cu osteoporoză. Creșterile medii față de valorile de la început ale DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare la un an au fost 5,10 % (Î 95 %: 4,80, 5,40 %) la grupul care a utilizat doza de 70 mg o dată pe săptămână și de 5,40 % (Î 95 %: 5,00, 5,80 %) la grupul care a utilizat doza de 10 mg pe zi. Creșterile medii ale DMO au fost de 2,30 % și 2,90 % la nivelul colului femural și de 2,90 % și 3,10 % la nivelul întregului șold la grupurile care au utilizat doza de 70 mg o dată pe săptămână și, respectiv, doza de 10 mg pe zi. De asemenea, cele două grupuri de tratament au prezentat similarități în ceea ce privește creșterile DMO la nivelul altor zone ale scheletului.

Efectele alendronatului asupra masei osoase și incidenței fracturilor la femeile aflate la menopauză au fost examinate în două studii inițiale de eficacitate cu protocol identic (n=994) precum și în studiul Fracture Intervention Trial (FIT: n=6459).

În studiile inițiale de eficacitate, creșterile medii ale DMO observate ca urmare a administrării dozei de 10 mg alendronat pe zi comparativ cu placebo, după trei ani de tratament, au fost de 8,80 %, 5,90 % și 7,80 % la nivelul coloanei vertebrale, colului femural și respectiv trohanterului. DMO la nivelul corpului ca întreg a crescut, de asemenea, semnificativ. A existat o scădere cu 48 % (alendronat 3,20 % față de placebo 6,20 %) 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 extinderea de doi ani a acestor studii, DMO la nivelul coloanei vertebrale și trohanterului au continuat să crească, iar DMO la nivelul colului femural și corpului ca întreg au fost menținute.

FIT a constatat în două studii, placebo controlate, în care a fost utilizat zilnic alendronat (5 mg pe zi timp de doi ani și 10 mg pe zi timp de fie unul sau doi ani suplimentari):

- FIT 1: Un studiu cu durata de trei ani care a inclus 2027 paciente care au avut la momentul inițial cel puțin o fractură vertebrală (tasare). În acest studiu, administrarea zilnică a alendronatului a redus incidența a >1 fractură vertebrală nouă cu 47 % (alendronat 7,90 % față de placebo 15,00 %). În plus, a fost observată o reducere semnificativă statistic a incidenței fracturilor de șold (1,10 % față de 2,20 %, o reducere cu 51 %).
- FIT 2: Un studiu cu durata de patru ani care a inclus 4432 paciente cu masă osoasă diminuată dar fără fractură vertebrală la momentul inițial. 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 1,00 % față de placebo 2,20 %, o reducere cu 56 %) și a incidenței de >1 fractură vertebrală (2,90 % față de 5,80 %, o reducere cu 50 %).

#### *Rezultate ale testelor de laborator*

În studiile clinice, scăderile asimptomatice, ușoare și tranzitorii ale concentrațiilor plasmatice 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. Cu toate acestea, incidența scăderii concentrației plasmatice a calciului la  $< 8,0$  mg/dl (2,0 mmol/l) și a concentrației plasmatice a fosfatului la  $< 2,0$  mg/dl (0,65 mmol/l) au fost similare la ambele grupuri de tratament.

## **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 5-70 mg atunci când a fost administrat după repaus 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 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 asocierii conținute în comprimatul Da-Bone (70 mg/5600 IU) 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 orală de doze 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 alendronat marcat cu [<sup>14</sup>C], aproximativ 50 % din radioactivitate a fost excretată în urină în decurs de 72 ore iar în materiile fecale radioactivitatea a fost decelată în cantitate foarte mică sau 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 plasmatiche au scăzut cu peste 95 % în decurs de șase ore după administrarea intravenoasă. La om, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare 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 ale acizilor sau bazelor și, prin urmare, nu se așteaptă să interfere la om cu excreția prin intermediul acestor sisteme a altor medicamente.

### Colecalciferol

#### Absorbție

La voluntarii adulți sănătoși (bărbați și femei), în urma administrării de Da-Bone după un repaus alimentar pe durata nopții, valoarea medie a ariei de sub curba concentrației plasmatiche în funcție de timp ( $ASC_{0-72 \text{ ore}}$ ) a vitaminei D<sub>3</sub> (neajustată în funcție de valorile vitaminei D<sub>3</sub> endogene) a fost de 426,671 ng•h/ml. Valoarea medie a concentrației plasmatiche maxime ( $C_{\text{max}}$ ) a vitaminei D<sub>3</sub> a fost de 12,335 ng/ml, iar valoarea medie a timpului de atingere a concentrației plasmatiche maxime ( $T_{\text{max}}$ ) a fost 13,91 ore. Biodisponibilitatea dozei de 5600 UI vitamină D<sub>3</sub> din Da-Bone este similară celei din comprimatele care conțin vitamină D<sub>3</sub> 5600 UI, atunci când sunt utilizate 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-hidroxivitamină 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 la nivel hepatic prin hidroxilare 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> este glucuroconjugat 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 radioactivității după 48 ore a fost de 2,40 %, iar valoarea medie a radioactivității din materiile fecale după 4 zile a fost de 4,90 %. În ambele cazuri, radioactivitatea excretată a fost aproape exclusiv sub formă de metaboliți direcți ai medicamentului inițial.

#### 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. Prin urmare, 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 nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen. Studiile la șobolani au arătat că tratamentul cu alendronat în perioada de gestație a fost asociat cu distocie la femele, care a fost determinată de către hipocalcemie. În cadrul studiilor, 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**

Manitol (E 421)  
Celuloză microcristalină  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu  
Sucroză (zahăr)  
Copovidonă  
Butilhidroxitoluen (E 321)  
Trigliceride cu lanț mediu  
Alcool polivinilic parțial hidrolizat  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol 3350  
Talc

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de depozitare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutii cu blistere din OPA-Al-PVC/Al a câte 4, 4 x 1, 4 (ambalaj tip calendar), 12, 12 (ambalaj tip calendar), 16, 24 sau 28 comprimate.

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

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

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

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Bulevardul Ion Mihalache nr. 11-13  
Biroul P30, Corp C1, parter  
Sector 1, București  
România

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

9543/2016/01-08

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

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2016

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2024