

1. IME ZDRAVILA

FOSAVANCE 70 mg/5.600 i.e. tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 70 mg alendronske kisline v obliki natrijevega alendronata trihidrata in 140 mikrogramov (5.600 i.e.) holekalciferola (vitamina D₃).

Pomožne snovi:

Ena tableta vsebuje 63 mg brezvodne laktoze in 16 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete v obliki podobni pravokotniku, bele do skoraj bele barve, ki imajo na eni strani vtisnjen obris kosti, na drugi pa oznako '270'.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo FOSAVANCE je indicirano za zdravljenje pomenopavzalne osteoporoze pri bolnikih, ki ne prejemajo dodatka vitamina D in imajo tveganje za pomanjkanje vitamina D. Zdravilo FOSAVANCE zmanjša tveganje za vertebralne zlome in za zlome kolka.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena FOSAVANCE tableta enkrat tedensko.

Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru, da pozabijo vzeti odmerek zdravila FOSAVANCE, vzamejo eno tableto zjutraj potem, ko se spomnijo. Ne smejo vzeti dveh tablet na isti dan. Nadaljevati morajo z jemanjem ene tablete enkrat na teden na izbrani dan, tako kot so prvotno načrtovali.

Zaradi narave bolezenskega procesa osteoporoze je zdravilo FOSAVANCE namenjeno za dolgotrajno uporabo. Optimalno trajanje zdravljenja osteoporoze z difosfonati še ni določeno. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja z zdravilom FOSAVANCE je treba ponovno periodično oceniti glede na koristi in tveganja za posameznega bolnika, še posebno po 5 letih ali več uporabe.

V kolikor je vnos s hrano nezadosten, morajo bolniki prejemati dodatke kalcija (glejte poglavje 4.4). Ekvivalentnost vnosa 5.600 i.e. vitamina D₃ tedensko z zdravilom FOSAVANCE in 800 i.e. vitamina D pri dnevnemu odmerjanju ni bila preučevana.

Starejša populacija:

V kliničnih študijah ni bilo nobenih od starosti odvisnih razlik v učinkovitosti in varnosti alendronata. Zato pri starejših prilagoditev odmerkov ni potrebna.

Ledvična okvara:

Bolnikom z ledvično okvaro, pri katerih je hitrost glomerulne filtracije manjša od 35 ml/min, zdravila FOSAVANCE zaradi pomanjkanja izkušenj ne priporočamo. Pri bolnikih, pri katerih je hitrost glomerulne filtracije večja od 35 ml/min, prilagoditev odmerkov ni potrebna.

Pediatrična populacija:

Varnost in učinkovitost zdravila FOSAVANCE pri otrocih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Ker podatkov ni na voljo, otroci, stari manj kot 18 let, zdravila FOSAVANCE ne smejo jemati.

Način uporabe

peroralna uporaba

Za zadostno absorpcijo alendronata:

Zdravilo FOSAVANCE je treba vzeti izključno z navadno vodo (ne z mineralno vodo) najmanj 30 minut pred prvim dnevnim obrokom hrane in pijače ali zaužitjem drugih zdravil (vključno z antacidi, pripravki kalcija in vitamini). Druge pijače (vključno z mineralno vodo), hrana in nekatera zdravila lahko zmanjšajo absorpcijo alendronata (glejte poglavje 4.5).

Dosledno je treba upoštevati naslednja navodila, da se zmanjša tveganje za draženje požiralnika in s tem povezane neželene učinke (glejte poglavje 4.4):

- Bolnik mora zdravilo FOSAVANCE pogoltniti zjutraj, ko vstane, s polnim kozarcem vode (ne manj kot 200 ml).
- Bolnik mora pogoltniti celo tableto FOSAVANCE. Bolnik tablete ne sme zdrobiti, žvečiti ali je raztopiti v ustih, ker obstaja nevarnost razjede v ustih in žrelu.
- Bolnik se ne sme uleči, dokler ne zaužije prvega dnevnega obroka hrane.
- Bolnik se še vsaj 30 minut po zaužitju tablete FOSAVANCE ne sme uleči.
- Bolnik zdravila FOSAVANCE ne sme vzeti pred spanjem ali preden zjutraj vstane.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
- Nenormalnosti požiralnika in drugi dejavniki, ki upočasnjujejo praznjenje požiralnika, kot sta zožitev ali ahalazija.

- Nesposobnost stati ali sedeti vzravnano vsaj 30 minut.
- Hipokalcemija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Alendronat

Neželeni učinki v zgornjem delu prebavil

Alendronat lahko povzroči lokalno draženje sluznice zgornjega dela prebavil. Zaradi možnega poslabšanja osnovne bolezni, je potrebna previdnost pri dajanju alendronata bolnikom z aktivnimi težavami zgornjega dela prebavil, kot so disfagija, bolezen požiralnika, gastritis, duodenitis in razjede. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih, ki so imeli v zadnjem obdobju (v preteklem letu) hujše bolezni prebavil, kot na primer peptično razjedo, aktivno krvavitev iz prebavil ali kirurški poseg (razen piloroplastike) v zgornjem delu prebavil (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z Barrettovim požiralnikom morajo zdravniki pretehtati koristi in možna tveganja alendronata pri vsakem bolniku posebej.

Pri bolnikih, ki so jemali alendronat, so poročali o neželenih pojavih v požiralniku, kot so ezofagitis, razjede in erozije požiralnika, ki jim je redko sledila striktura požiralnika. V nekaterih primerih so bili ti neželeni pojavi hujši in so zahtevali zdravljenje v bolnišnici. Zdravnik mora biti zato pozoren na kakršnekoli znake ali simptome, ki opozarjajo na možno reakcijo v požiralniku. Bolniku mora naročiti, naj v primeru simptomov draženja požiralnika, kot so disfagija, bolečine pri požiranju ali retrosternalna bolečina, pojav zgage ali poslabšanje le-te, prekine zdravljenje z alendronatom in poišče zdravniško pomoč (glejte poglavje 4.8).

Kaže, da je tveganje za resne neželene učinke v požiralniku večje pri bolnikih, ki alendronata ne jemljejo pravilno in/ali nadaljujejo z jemanjem tudi po pojavu simptomov, ki kažejo na razdraženost požiralnika. Zelo pomembno je, da se bolnika natančno pouči, kako naj jemlje alendronat, in da bolnik navodila tudi razume (glejte poglavje 4.2). Bolnikom je treba povedati, da neupoštevanje teh navodil lahko poveča tveganje za težave s požiralnikom.

Čeprav v obsežnih kliničnih preskušanjih z alendronatom povečanega tveganja niso opazili, so v obdobju trženja zdravila v redkih primerih poročali o razjedah v želodcu in dvanajstniku (nekateri so bile resne in s komplikacijami) (glejte poglavje 4.8).

Osteonekroza čeljusti

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

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

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

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

Med zdravljenjem naj se ti bolniki, če je mogoče, izognejo invazivnim zobozdravniškim posegom. Bolnikom, pri katerih med zdravljenjem z bisfosfonati pride do osteonekroze čeljusti, lahko zobozdravniški kirurški poseg stanje še poslabša. Za bolnike, ki zobozdravniški poseg potrebujejo, ni na voljo podatkov, ki bi kazali, ali prekinitev zdravljenja z bisfosfonati zmanjša tveganje za osteonekrozo čeljusti.

Lečeči zdravnik naj zdravljenje prilagodi vsakemu posameznemu bolniku glede na njegovo oceno razmerja koristi/tveganja.

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

Mišično-skeletne bolečine

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

Atipičen zlom stegenice

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

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

Ledvična insuficienca

Bolnikom, pri katerih je hitrost glomerulne filtracije manjša od 35 ml/min, zdravila FOSAVANCE ne priporočamo (glejte poglavje 4.2).

Presnova kosti in mineralov

Poleg pomanjkanja estrogena in staranja je treba upoštevati tudi druge vzroke za osteoporozo.

Hipokalcemijo je treba korigirati pred začetkom zdravljenja z zdravilom FOSAVANCE (glejte poglavje 4.3). Pred začetkom jemanja zdravila FOSAVANCE je treba učinkovito zdraviti tudi ostale bolezni, ki vplivajo na presnovo mineralov (kot npr. pomanjkanje vitamina D in hipoparatiroidizem). Količina vitamina D v zdravilu FOSAVANCE ne zadošča za odpravo

pomanjkanja vitamina D. Pri bolnikih s temi boleznimi je treba med zdravljenjem z zdravilom FOSAVANCE spremljati vrednost kalcija v serumu in simptome hipokalcemije.

Ker ima alendronat pozitiven vpliv na povečanje mineralov v kosteh, se lahko pojavijo znižanja serumskega kalcija in fosfata, predvsem pri bolnikih, ki jemljejo glukokortikoide in imajo lahko zmanjšano absorpcijo kalcija. Običajno so ta znižanja majhna in asimptomatska. Obstajajo pa redka poročila o simptomatski hipokalcemiji, ki je bila občasno huda in do katere je pogosto prišlo pri bolnikih s predisponirajočimi motnjami (npr. hipoparatiroidizem, pomanjkanje vitamina D in malabsorpcija kalcija) (glejte poglavje 4.8).

Holekalciferol

Vitamin D₃ lahko poveča hiperkalcemijo in/ali hiperkalcemijo, če ga jemljejo bolniki z boleznimi, povezanimi z neuravnoteženim prekomernim izločanjem kalcitriola (npr. levkemijo, limfomom, sarkoidozo). Pri teh bolnikih je treba nadzorovati kalcij v urinu in serumu.

Absorpcija vitamina D₃ je pri bolnikih z malabsorpcijo lahko ni zadostna.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje laktozo in saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali insuficienco saharaze-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Alendronat

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

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

Holekalciferol

Olestra, mineralna olja, orlistat in izmenjevalci žolčnih kislin (npr. holestiramin, holestipol) lahko motijo absorpcijo vitamina D. Antikonvulzivi, cimetidin in tiazidi lahko povečajo razgradnjo vitamina D. Pri posameznih bolnikih lahko pride v poštev še dodatno jemanje vitamina D.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo FOSAVANCE je namenjeno le ženskam po menopavzi, zato se ga ne sme uporabljati v času nosečnosti ali dojenja.

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila FOSAVANCE pri nosečnicah. Raziskave alendronata na živalih ne kažejo na neposredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu ali postnatalni razvoj. Alendronat, ki so ga dajali brejim podganam, je povzročil distocijo, povezano s hipokalcemijo (glejte poglavje 5.3). Študije pri živalih so pri velikih odmerkih vitamina D pokazale hiperkalcemijo in škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ni znano, če se pri ljudeh alendronat izloča v materino mleko. Holesterol in nekateri njegovi aktivni presnovki se izločajo v materino mleko.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pri zdravlilu FOSAVANCE so poročali o določenih neželenih učinkih, ki lahko vplivajo na bolnikovo sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji. Odzivi posameznikov na zdravlilo FOSAVANCE se lahko razlikujejo (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Najbolj pogosto so poročali o neželenih učinkih v zgornjem delu prebavil, vključno z bolečino v trebuhu, dispepsijo, razjedo požiralnika, disfagijo, napetem trebuhu in refluksu kisline ($\geq 1/100$ do $<1/10$).

Iz kliničnih študij in/ali v obdobju trženja alendronata so poročali o naslednjih neželenih učinkih.

Pri zdravlilu FOSAVANCE niso ugotovili dodatnih neželenih učinkov.

Pogostnost je opredeljena kot: 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 ($< 1/10.000$).

Bolezni imunskega sistema:	<i>Redki:</i> preobčutljivostne reakcije, vključno s koprivnico in angioedemom
Presnovne in prehranske motnje:	<i>Redki:</i> simptomatska hipokalcemija, pogosto v povezavi s predisponirajočimi stanji [§]
Bolezni živčevja:	<i>Pogosti:</i> glavobol, omotica [†] <i>Občasni:</i> disgevizija [†]
Očesne bolezni:	<i>Občasni:</i> vnetje oči (uveitis, skleritis ali episkleritis)
Ušesne bolezni vključno z motnjami labirinta:	<i>Pogosti:</i> vrtoglavica [†]
Bolezni prebavil:	<i>Pogosti:</i> bolečine v trebuhu, dispepsija, zaprtje, driska, vetrovi, razjeda požiralnika*, disfagija*, napet trebuh, refluks kisline <i>Občasni:</i> navzea, bruhanje, gastritis, ezofagitis*, erozije požiralnika*, melena [†] <i>Redki:</i> striktura požiralnika*, razjede ust in žrela*; PUK (perforacije, ulkusi ali krvavitve) v zgornjem delu prebavil [§]
Bolezni kože in podkožja:	<i>Pogosti:</i> alopecija [†] , srbenje [†] <i>Občasni:</i> izpuščaj, eritem

	<i>Redki</i> : izpuščaj občutljiv na svetlobo, hude kožne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo [†]
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:	<i>Zelo pogosti</i> : mišično-skeletne bolečine (v kosteh, mišicah ali sklepih), ki so včasih hude ^{†§} <i>Pogosti</i> : otekli sklepi [†] <i>Redki</i> : osteonekroza čeljusti ^{‡§} , atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice (za difosfonate značilen neželeni učinek) ⁺
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:	<i>Pogosti</i> : astenija [†] , periferni edemi [†] <i>Občasni</i> : prehodni simptomi kot pri akutni reakciji (mialgija, oslabeledost in redko zvišana telesna temperatura), značilno za začetek zdravljenja [†]
[§] Glejte poglavje 4.4 [†] V kliničnih preskušanjih je bila pogostnost v skupini, ki je prejela zdravilo, podobna kot v skupini, ki je prejela placebo. [*] Glejte poglavji 4.2 in 4.4 [‡] Ta neželeni učinek so opazili v obdobju trženja. Pogostnost redko je bila ocenjena na podlagi ustreznih kliničnih preskušanj. ⁺ O teh neželenih učinkih so poročali med izkušnjami v obdobju trženja.	

4.9 Preveliko odmerjanje

Alendronat

Zaradi prekomernih peroralnih odmerkov lahko pride do hipokalciemije, hipofosfatemije in neželenih učinkov v zgornjem delu prebavil, kot so razdraženost želodca, zgaga, ezofagitis, gastritis ali razjeda.

Posebnih napotkov o ukrepih pri prekomernem odmerjanju alendronata ni na voljo. Če bolnik vzame prekomeren odmerek zdravila FOSAVANCE, naj pije mleko ali vzame antacid, ki vežeta alendronat. Zaradi nevarnosti draženja požiralnika se bruhanja ne sme izzvati. Bolnik mora ostati v popolnoma vzravnem položaju.

Holekalciferol

Toksičnega učinka vitamina D pri sicer na splošno zdravih odraslih, ki so dlje časa dobivali odmerke manj kot 10.000 i.e. dnevno, niso zabeležili. V klinični študiji pri zdravih odraslih vitamin D₃, ki so ga preiskovanci jemali do 5 mesecev v odmerku 4.000 i.e. dnevno, ni bil povezan s hiperkalciurijo ali hiperkalciemijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje bolezni kosti, Bisfosfonati, kombinacije, oznaka ATC: M05BB03

FOSAVANCE je kombinirana tableta, ki vsebuje dve zdravilni učinkovini: natrijev alendronat trihidrat in holekalciferol (vitamin D₃).

Alendronat

Natrijev alendronat je bisfosfonat, ki zavira delovanje osteoklastov in s tem kostno resorpcijo, nima pa neposrednega vpliva na proces tvorbe kosti. Predklinične študije so pokazale, da se alendronat porazdeljuje predvsem v predelih, kjer poteka aktivna resorpcija. Zavrtje je delovanje osteoklastov, ne pa tudi njihovo zbiranje ali vezava. Kost, ki se tvori med zdravljenjem z alendronatom, je normalne kakovosti.

Holekalciferol (vitamin D₃)

Vitamin D₃ se tvori v koži s pretvorbo 7-dehidroholesterolu v vitamin D₃ z ultravijolično svetlobo. V primeru nezadostne izpostavljenosti soncu, je vitamin D₃ treba vnesti s hrano. Vitamin D₃ se v jetrih pretvori v 25-hidroksivitamin D₃, nato pa se uskladišči, dokler ni potreben. Pretvorba v aktivni 1,25-dihidroksivitamin D₃ (kalcitriol), ki mobilizira kalcij, poteka v ledvicah in je natančno nadzorovana. Glavni učinek 1,25-dihidroksivitamina D₃ je povečanje absorpcije kalcija in fosfata v črevesju, uravnava pa tudi količino kalcija v serumu, izločanje kalcija in fosfata skozi ledvice ter tvorbo in resorpcijo kosti.

Vitamin D₃ je potreben za normalno tvorbo kosti. Pomanjkanje vitamina D se pojavi, kadar sta premajhna tako izpostavljenost soncu, kot tudi vnos s hrano. Pri pomanjkanju pride do negativne bilance kalcija, izgube kostnine in povečanja tveganja za zlome kosti. Pri hudem pomanjkanju se pojavi sekundarni hiperparatiroidizem, hipofosfatemija, oslabelelost proksimalnih mišic in osteomalacija, kar še bolj poveča tveganje za padce in zlome pri bolnikih z osteoporozo. Dodatek vitamina D zmanjša našeta tveganja in njihove posledice.

Osteoporozo je opredeljena z zmanjšanjem mineralne kostne gostote (MKG) hrbtenice ali kolka za 2,5 standardni deviaciji (SD) pod povprečje za normalno mlado populacijo ali populacijo s predhodnimi zlomi krhkih kosti ne glede na MKG.

Študije z zdravilom FOSAVANCE

Vpliv zdravila FOSAVANCE (alendronat 70 mg/vitamin D₃ 2.800 i.e.) na status vitamina D so ugotavljali v 15-tedenski, mednarodni študiji, v katero je bilo vključenih 682 žensk s pomenopavzalno osteoporozo (serumski 25-hidroksivitamin D ob začetku študije: povprečna vrednost 56 nmol/l [22,3 ng/ml]; obseg vrednosti 22,5–225 nmol/l [9–90 ng/ml]). Bolnice so enkrat tedensko dobivale manjšo jakost (70 mg/2.800 i.e.) zdravila FOSAVANCE (n = 350) ali zdravilo FOSAMAX (alendronat) 70 mg (n = 332); jemanje dodatkov vitamina D je bilo prepovedano. Po 15 tednih zdravljenja so bile srednje serumske vrednosti 25-hidroksivitamina D v skupini, ki je dobivala zdravilo FOSAVANCE (70 mg/2.800 i.e.), pomembno večje (26 %) (56 nmol/l [23 ng/ml]) kot v skupini, ki je jemala samo alendronat (46 nmol/l [18,2 ng/ml]). Delež bolnic s pomanjkanjem vitamina D (serumski 25-hidroksivitamin D < 37,5 nmol/l [< 15 ng/ml]) je bil v skupini, ki je prejemale zdravilo FOSAVANCE (70 mg/2.800 i.e.), v 15. tednu pomembno nižji (za 62,5 %) kot v skupini, ki je prejemale le alendronat (12 % oz. 32 %). Delež bolnic s pomanjkanjem vitamina D (serumski 25-hidroksivitamin D ≤ 22,5 nmol/l [≤ 9 ng/ml]) je bil v skupini, ki je prejemale zdravilo FOSAVANCE (70 mg/2.800 i.e.), pomembno nižji (za 92 %) kot v skupini, ki je prejemale le alendronat (1 % oz. 13 %). V tej študiji so se povprečne vrednosti 25-hidroksivitamina D pri bolnicah s pomanjkanjem vitamina D na začetku študije (25-hidroksivitamin D, 22,5 do 37,5 nmol/l [9 do <15 ng/ml]) v skupini, ki je prejemale zdravilo FOSAVANCE (70 mg/2.800 i.e.) (n=75), v 15. tednu zvišale s 30 nmol/l (12,1 ng/ml) na 40 nmol/l (15,9 ng/ml), v skupini, ki je prejemale le alendronat (n=70) pa v 15. tednu znižale s 30 nmol/l (12,0 ng/ml) na 26 nmol/l (10,4 ng/ml). Med skupinama ni bilo razlik v povprečni vrednosti serumskega kalcija, serumskega fosfata ali kalcija v 24-urnem urinu.

Vpliv manjšega odmerka zdravila FOSAVANCE (alendronat 70 mg/vitamin D₃ 2.800 i.e.) in dodanih 2.800 i.e. vitamina D₃, kar pomeni skupaj 5.600 i.e. (količina vitamina D₃ v večjem odmerku zdravila FOSAVANCE), enkrat tedensko, so ugotavljali v 24-tedenski podaljšani študiji, v katero je bilo vključenih 619 žensk s pomenopavzalno osteoporozo. Bolnice v skupini "Vitamin D₃ 2.800" so prejemale zdravilo FOSAVANCE (70 mg/2.800 i.e.) (n=299), bolnice v skupini "Vitamin D₃ 5.600" pa so prejemale zdravilo FOSAVANCE (70 mg/2.800 i.e.) in dodatnih 2.800 i.e. vitamina D₃ (n=309) enkrat tedensko; dovoljeni so bili tudi drugi dodatki vitamina D. Po 24-ih tednih zdravljenja so bile povprečne vrednosti 25-hidroksivitamina D v serumu v skupini "Vitamin D₃ 5.600" pomembno višje (69 nmol/l [27,6 ng/ml]) kot v skupini "Vitamin D₃ 2.800" (64 nmol/l [25,5 ng/ml]). Tekom 24-tedenske podaljšane študije je bil delež bolnic s pomanjkanjem vitamina D v skupini "Vitamin D₃ 2.800" 5,4 % in v skupini "Vitamin D₃ 5.600" 3,2 %. Delež bolnic s hudim pomanjkanjem vitamina D je bil v skupini "Vitamin D₃ 2.800" 0,3 % in v skupini "Vitamin D₃ 5.600" 0 %. Med skupinama ni bilo razlik v povprečni vrednosti serumskega kalcija, serumskega fosfata ali kalcija v 24-urnem urinu. Po koncu 24 tedenskega podaljška deleža bolnic s hiperkalceurijo v obeh skupinah nista bila statistično različna.

Študije z alendronatom

Terapevtsko ekvivalenco alendronata 70 mg enkrat tedensko (n = 519) in alendronata 10 mg enkrat dnevno (n = 370) so dokazali v enoletni multicentrični študiji pri ženskah s pomenopavzalno osteoporozo. Po enem letu se je v skupini, ki je jemala 70 mg odmerke enkrat tedensko, MKG ledvene hrbtenice glede na izhodiščno vrednost zvišala povprečno za 5,1 % (95 % interval zaupanja: 4,8 %, 5,4 %), v skupini, ki je jemala 10 mg odmerke enkrat dnevno, pa povprečno za 5,4 % (95 % interval zaupanja: 5,0 %, 5,8 %). Povprečno zvišanje MKG na vratu stegenice je bilo v skupini, ki je jemala 70 mg odmerke enkrat tedensko, 2,3 %, v skupini, ki je jemala 10 mg odmerke enkrat dnevno, pa 2,9 %. MKG celotnega kolka se je v prvi skupini povprečno zvišala za 2,9 %, v drugi skupini pa za 3,1 %. Obe skupini sta si bili podobni tudi glede zvišanja MKG na drugih mestih skeleta.

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

V začetnih študijah učinkovitosti se je povprečna MKG hrbtenice, vratu stegenice oz. trohantra pri zdravljenju z alendronatom 10 mg/dan v primerjavi s placebom po treh letih zvišala za 8,8 %, 5,9 % oz. 7,8 %. Pomembno se je zvišala tudi MKG celotnega telesa. Delež bolnic, ki so se zdravile z alendronatom in so doživele enega ali več zlomov vretenc, se je v primerjavi s tistimi, ki so dobivale placebo, znižal za 48 % (alendronat 3,2 % v primerjavi s placebom 6,2 %). V dvoletnem podaljšku teh študij se je MKG hrbtenice in trohantra še naprej zviševala, MKG vratu stegenice in celotnega telesa pa sta se vzdrževali.

FIT je zajemala dve s placebom nadzorovani študiji, v katerih so bolnice jemale alendronat vsak dan (2 leti po 5 mg dnevno in 10 mg dnevno nadaljnje leto ali dve leti):

- FIT 1: Triletna študija pri 2.027 bolnicah, ki so imele ob začetku študije vsaj en (kompresijski) zlom vretenca. V tej študiji je dnevno zdravljenje z alendronatom zmanjšalo pojavnost enega ali več novih zlomov vretenc za 47 % (alendronat 7,9 % v primerjavi s placebom 15,0 %). Statistično značilno zmanjšanje je bilo ugotovljeno tudi za pojavnosti zlomov kolka (1,1 % v primerjavi z 2,2 %, 51 % zmanjšanje).

- FIT 2: Štiriletna študija pri 4.432 bolnicah z nizko kostno maso, vendar na začetku brez zloma vretenca. V tej študiji so pri analizi podskupine žensk z osteoporozo (37 % svetovne populacije, ki ustreza že omenjeni definiciji osteoporoze) opazili pomembno razliko v pojavnosti zlomov kolka (alendronat 1,0 % v primerjavi s placebom 2,2 %, 56 % zmanjšanje) in v pojavnosti ≥ 1 zlomov vretenc (2,9 % v primerjavi s 5,8 %, 50 % zmanjšanje).

Izvidi laboratorijskih preiskav:

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Alendronat

Absorpcija

Po peroralni uporabi (zjutraj na tešče in dve uri pred standardiziranim zajtrkom) je bila pri ženskah povprečna biološka uporabnost alendronata za odmerke od 5 do 70 mg v primerjavi z intravenskim referenčnim odmerkom 0,64 %. Biološka uporabnost se je pri zaužitju alendronata eno uro ali pol ure pred standardiziranim zajtrkom podobno zmanjšala na ocenjenih 0,46 % oz. 0,39 %. V študijah osteoporoze je bil alendronat učinkovit pri jemanju vsaj 30 minut pred prvim dnevnim obrokom hrane ali pijače.

Alendronat v kombinirani tableti FOSAVANCE (70 mg/5.600 i.e.) je bioekvivalenten alendronatu v 70 mg tableti.

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

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

Porazdelitev

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

Presnova

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

Izločanje

Po enkratnem intravenskem odmerku [14 C]alendronata se je približno 50 % radioaktivnosti izločilo z urinom v 72 urah; v blatu so našli le malo ali nič radioaktivnosti. Po enkratnem 10 mg intravenskem odmerku je bil ledvični očistek alendronata 71 ml/min, sistemski očistek pa ni presegal 200 ml/min. Za več kot 95 % so plazemske koncentracije padle v 6 urah po intravenski

aplikaciji. Terminalni razpolovni čas pri ljudeh po oceni presega 10 let, kar odraža sproščanje alendronata iz okostja. Alendronat se ne izloča preko kislinskih ali bazičnih transportnih sistemov v ledvicah podgan in zato ni pričakovati, da bi pri ljudeh vplival na izločanje drugih zdravil po tej poti.

Holekalciferol

Absorpcija

Pri zdravih odraslih preiskovancih (moških in ženskah) je po zaužitju zdravila FOSAVANCE 70 mg/5.600 i.e. zjutraj na tešče in dve uri pred obrokom povprečna površina pod krivuljo serumska koncentracija-čas ($AUC_{0-80 \text{ ur}}$) za vitamin D₃ (neprilagojen endogenim vrednostim vitamina D₃) znašala 490,2 ng•h/ml. Povprečna maksimalna serumska koncentracija (C_{max}) vitamina D₃ je znašala 12,2 ng/ml, mediana časa do maksimalne serumske koncentracije (T_{max}) pa je bila 10,6 ur. Biološka uporabnost 5.600 i.e. vitamina D₃ v zdravilu FOSAVANCE je podobna kot pri zaužitju 5.600 i.e. vitamina D₃ samega.

Porazdelitev

Po absorpciji vitamin D₃ vstopi v kri kot del hilomikronov. Vitamin D₃ se hitro porazdeli večinoma v jetra, kjer se presnovi v 25-hidroksivitamin D₃, glavno skladiščno obliko. Manjše količine se porazdelijo v maščevje in mišičje, kjer se kot vitamin D₃ uskladiščijo za poznejše sproščanje v obtok. Vitamin D₃ v obtoku je vezan na vitamin D-vezavno beljakovino.

Presnova

Vitamin D₃ se v jetrih s hidroksilacijo hitro presnovi v 25-hidroksivitamin D₃, nato pa se v ledvicah presnovi v 1,25-dihidroksivitamin D₃, ki je biološko aktivna oblika. Pred izločanjem pride še do nadaljnje hidroksilacije. Pri majhnem deležu vitamina D₃ pred izločanjem pride do glukuronidacije.

Izločanje

Pri zdravih preiskovancih, ki so dobili radioaktivni vitamin D₃, se je z urinom po 48 urah izločilo povprečno 2,4 % radioaktivnosti, povprečno izločanje radioaktivnosti z blatom po 4 dneh pa je bilo 4,9 %. V obeh primerih je bila izločena radioaktivnost skoraj v celoti v obliki presnovkov. Povprečni razpolovni čas vitamina D₃ v serumu po peroralnem odmerku zdravila FOSAVANCE (70 mg/2.800 i.e.) je približno 24 ur.

Značilnosti pri bolnikih

Predklinične študije kažejo, da se alendronat, ki se ne odlaga v kosti, hitro izloči z urinom. Po kroničnem odmerjanju kumulativnih intravenskih odmerkov do 35 mg/kg pri živalih niso našli nobenih dokazov o nasičenju privzema v kosti. Čeprav kliničnih informacij ni na voljo, je verjetno, da se, kot pri živalih, izločanje alendronata preko ledvic pri bolnikih z okvaro ledvične funkcije zmanjša. Zato se pri bolnikih z okvaro ledvične funkcije pričakuje nekoliko večje kopičenje alendronata v kosteh (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične študije s kombinacijo alendronata in holekalciferola niso bile izvedene.

Alendronat

Predklinični podatki, dobljeni s konvencionalnimi študijami farmakološke varnosti, toksičnosti pri večkratnih odmerkih, genotoksičnosti in potencialne kancerogenosti, niso pokazali posebne nevarnosti za ljudi. Študije pri podganah so pokazale, da je bila distocija med porodom zaradi

hipokalciemije povezana z zdravljenjem z alendronatom. Študijah pri podganah, ki so prejemale velike odmerke, so pokazal zvišano pojavnost nepopolne osifikacije pri plodu. Pomen le-tega za ljudi ni znan.

Holekalciferol

Pri odmerkih, ki daleč presegajo terapevtsko območje pri ljudeh, so v študijah na živalih opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza (E460)
brezvodna laktoza
srednjeverižni trigliceridi
želatina
premreženi natrijev karmelozat
saharoza
brezvodni, koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat (E572)
butilhidroksitoluen (E321)
modificiran škrob (koruzni)
aluminijev natrijev silikat (E554)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zgibanka s pretisnimi omoti (aluminij/aluminij) v škatli, ki vsebuje 2 (1 zgibanko x 2 tableti), 4 (1 zgibanko x 4 tablete), 12 (3 zgibanke x 4 tablete) ali 40 (10 zgibank x 4 tablete) tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. Imetnik dovoljenja za promet

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velika Britanija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

EU/1/05/310/006 – 2 tableti
EU/1/05/310/007 – 4 tablete
EU/1/05/310/008 – 12 tablet
EU/1/05/310/009 – 40 tablet

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 24. avgust 2005
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 16. avgust 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29.06.2011

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.