

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

FOSAVANCE 70 mg/2800 IE tabletter

FOSAVANCE 70 mg/5600 IE tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

FOSAVANCE 70 mg/2800 IE tabletter

Varje tablett innehåller 70 mg alendronatsyra (som natriumtrihydrat) och 70 mikrogram (2800 IE) kolekalciferol (vitamin D₃).

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje tablett innehåller 62 mg laktos (som vattenfri laktos) och 8 mg sackaros.

FOSAVANCE 70 mg/5600 IE tabletter

Varje tablett innehåller 70 mg alendronatsyra (som natriumtrihydrat) och 140 mikrogram (5600 IE) kolekalciferol (vitamin D₃).

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje tablett innehåller 63 mg laktos (som vattenfri laktos) och 16 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

FOSAVANCE 70 mg/2800 IE tabletter

Modifierade kapselformade vita till vitaktiga tabletter, märkta med konturen av ett ben på ena sidan och "710" på den andra sidan.

FOSAVANCE 70 mg/5600 IE tabletter

Modifierade rektangulärformade, vita till vitaktiga tabletter, märkta med konturen av ett ben på ena sidan och "270" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

FOSAVANCE är avsett för behandling av postmenopausal osteoporos hos kvinnor med risk för D-vitaminbrist. Det minskar risken för kot- och höftfrakturer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen är en tablett en gång per vecka.

Patienterna bör instrueras att om de glömmer en dos FOSAVANCE ska de ta en tablett på morgonen efter att de kommit ihåg. De ska inte ta två tabletter samma dag, utan bör återgå till att ta en tablett per vecka, på den veckodag som de ursprungligen valt.

På grund av sjukdomsförloppet vid osteoporos är FOSAVANCE avsett för långtidsbehandling. Den optimala behandlingstiden med bisfosfonater mot osteoporos är inte fastställd. Behovet av fortsatt

behandling bör utvärderas kontinuerligt baserat på en individuell nytta-risk bedömning för varje patient, i synnerhet efter en behandlingstid på 5 år eller mer.

Patienterna bör få kalciumtillskott, om kostintaget är otillräckligt (se avsnitt 4.4). Behovet av D-vitamintillskott bör bedömas individuellt med hänsyn tagen till D-vitamin som tillförs i form av vitaminer eller kosttillskott.

FOSAVANCE 70 mg/2800 IE tabletter

Ekvivalensen mellan intag av 2800 IE vitamin D₃ per vecka som FOSAVANCE och daglig dosering av D-vitamin 400 IE har inte studerats.

FOSAVANCE 70 mg/5600 IE tabletter

Ekvivalensen mellan intag av 5600 IE vitamin D₃ per vecka som FOSAVANCE och daglig dosering av D-vitamin 800 IE har inte studerats.

Äldre

I kliniska studier fanns ingen åldersrelaterad skillnad med avseende på effekt- eller säkerhetsprofilerna för alendronat. Dos Anpassning för äldre är därför inte nödvändig.

Nedsatt njurfunktion

FOSAVANCE rekommenderas inte till patienter med nedsatt njurfunktion där kreatininclearance är under 35 ml/min, eftersom erfarenhet saknas. Ingen dosanpassning är nödvändig till patienter med en kreatininclearance över 35 ml/min.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för FOSAVANCE för barn under 18 år har inte fastställts. Läkemedlet ska inte användas hos barn under 18 år eftersom inga data finns tillgängliga för kombinationen alendronatsyra/kolekalciferol. Tillgänglig information för alendronatsyra i den pediatrika populationen finns i avsnitt 5.1.

Administreringssätt

Oral användning.

För att uppnå tillfredsställande absorption av alendronat:

FOSAVANCE ska endast tas med vatten (inte mineralvatten) minst 30 minuter före dagens första måltid, dryck eller andra läkemedel (inklusive antacida, kalciumtillskott och vitaminer). Andra drycker (inklusive mineralvatten), mat och vissa läkemedel minskar troligen absorptionen av alendronat (se avsnitt 4.5 och avsnitt 4.8).

Följande anvisningar ska följas exakt för att minska risken för esofagusirritation och relaterade biverkningar (se avsnitt 4.4):

- FOSAVANCE ska sväljas med ett helt glas vatten (inte mindre än 200 ml) efter att man gått upp för dagen.
- FOSAVANCE ska endast sväljas hela. Patienterna ska inte krossa eller tugga tabletten eller låta tabletten lösas upp i munnen på grund av risken för sår i munhåla/svalg.
- Patienterna ska inte ligga ner de närmaste minst 30 minuterna efter att de tagit FOSAVANCE och inte förrän efter dagens första måltid.
- FOSAVANCE ska inte tas vid sänggående eller före uppstigande för dagen.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Esofagusförändringar och andra faktorer som fördröjer esofagustömning, såsom striktur eller akalasi.
- Oförmåga att stå eller sitta upprätt i minst 30 minuter.
- Hypokalcemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Alendronat

Övre gastrointestinala biverkningar

Alendronat kan orsaka lokal irritation i slemhinnan i övre delen av den gastrointestinala kanalen. Eftersom det finns en risk för försämring av den underliggande sjukdomen, ska försiktighet iakttas när alendronat ges till patienter med aktiva problem i övre gastrointestinala kanalen, såsom dysfagi, esofagussjukdom, gastrit, duodenit, sår eller vid nyligen genomgången (under det senaste året) allvarlig gastrointestinal sjukdom såsom magsår, aktiv gastrointestinal blödning eller kirurgiska ingrepp i övre gastrointestinala kanalen andra än pyloroplastik (se avsnitt 4.3). Hos patienter med känd Barretts esofagus bör forskrivare väga risk/nytta-balansen med alendronat för varje enskild patient.

Esofagusreaktioner (i vissa fall allvarliga och där sjukhusvård har krävts) såsom esofagit, esofagussår och esofaguserosion, i sällsynta fall följt av esofagusstriktur, har rapporterats hos patienter under behandling med alendronat. Läkare bör därför vara uppmärksamma på varje tecken eller symtom på eventuell esofagusreaktion. Patienterna bör instrueras att sätta ut alendronat och söka läkarvård om de utvecklar symtom på esofagusirritation såsom dysfagi, sväljningssmärta, retrosternal smärta eller nytillkommen eller förvärrad halsbränna (se avsnitt 4.8).

Risken för svåra esofagusbiverkningar tycks vara större hos patienter som inte tar alendronat på rätt sätt och/eller fortsätter ta alendronat efter det att de fått symtom som tyder på esofagusirritation. Det är mycket viktigt att fullständiga doseringsanvisningar ges till och förstås av patienten (se avsnitt 4.2). Patienter bör informeras om att risken för esofagusproblem kan öka om de inte följer dessa instruktioner.

Trots att ingen ökad risk har observerats i omfattande kliniska studier med alendronat, har det efter marknadsintroduktionen rapporterats sällsynta fall av ventrikel- och duodenalsår, varav några var svåra och med komplikationer (se avsnitt 4.8).

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken, vanligen i samband med tandutdragning och/eller lokal infektion (inklusive osteomyelit), har rapporterats hos cancerpatienter som behandlas med bisfosfonater, främst givet intravenöst. Många av patienterna behandlades också med cytostatika och kortikosteroider. Osteonekros i käken har också rapporterats hos patienter med osteoporos som fått orala bisfosfonater.

Följande riskfaktorer bör beaktas vid bedömning av en individs risk att utveckla osteonekros i käken:

- potensen av bisfosfonaten (högst för zoledronsyra), administreringsväg (se ovan) och kumulativ dos
- cancer, cytostatikabehandling, strålbehandling, kortikosteroider, angiogeneshämmare, rökning
- tidigare tandsjukdomar, dålig munhygien, parodontal sjukdom, invasiva tandingrepp och dåligt anpassad tandprotes

Tandundersökning med lämplig förebyggande tandvård bör övervägas innan behandling med orala bisfosfonater påbörjas hos patienter med dålig tandstatus.

Under behandlingen bör dessa patienter om möjligt undvika invasiv tandvård. För patienter som utvecklar osteonekros i käken under bisfosfonatbehandling, kan tandkirurgi förvärra tillståndet. För patienter som behöver genomgå tandingrepp, finns inga tillgängliga data som ger stöd för att utsättning

av bisfosfonat skulle minska risken för osteonekros i käken. Den behandlande läkarens kliniska bedömning bör ge underlag för en behandlingsstrategi för varje enskild patient baserad på en individuell risk-nyttabedömning.

Vid bisfosfonatbehandling bör alla patienter uppmuntras att upprätthålla en god munhygien, genomgå regelbundna tandkontroller och rapportera eventuella orala symtom som dental rörlighet, smärta eller svullnad.

Osteonekros i den yttre hörselgången

Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långvarig terapi. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i den yttre hörselgången är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom såsom smärta eller flytning, eller kroniska öroninfektioner.

Muskuloskeletal smärta

Ben-, led- och/eller muskelsmärta har rapporterats för patienter som tar bisfosfonater. Enligt erfarenhet efter marknadsintroduktionen har dessa symtom i sällsynta fall varit allvarliga och/eller arbetshämmande (se avsnitt 4.8). Tiden till insättande av symtom varierade från en dag till flera månader efter behandlingsstart. De flesta patienter fick symtomlindring efter avslutad behandling. En del av dem fick återfall av symtom vid återinsättning av samma läkemedel eller en annan bisfosfonat.

Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trochantern till strax ovanför epikondylerna.

Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller ljumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen.

Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats. Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-risk-bedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller ljumske och varje patient med sådana symtom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

Nedsatt njurfunktion

FOSAVANCE rekommenderas inte till patienter med nedsatt njurfunktion med kreatininclearance lägre än 35 ml/min (se avsnitt 4.2).

Benvävnad och mineralisering

Andra orsaker till osteoporos än östrogenbrist och åldrande bör beaktas.

Hypokalcemi måste åtgärdas innan behandling med FOSAVANCE påbörjas (se avsnitt 4.3). Andra störningar i mineralmetabolismen (såsom D-vitaminbrist och hypoparatyreoidism) bör också behandlas effektivt innan detta läkemedel sätts in. Innehållsmängden av D-vitamin i FOSAVANCE lämpar sig inte för att komma till rätta med D-vitaminbrist. Hos patienter med dessa tillstånd bör serumkalcium och symtom på hypokalcemi följas under behandling med FOSAVANCE.

Till följd av de positiva effekterna av alendronat i form av ökad benmineralisering, kan sänkningar av S-kalcium och S-fosfat uppträda, särskilt hos patienter som använder kortikosteroider hos vilka kalciumabsorptionen kan vara nedsatt. Dessa är vanligtvis små och asymtomatiska. I sällsynta fall har det dock rapporterats om symptomatisk hypokalcemi, som ibland har varit allvarlig och ofta uppträtt hos patienter med predisponerande tillstånd (t ex hypoparatyreoidism, D-vitaminbrist och malabsorption av kalcium) (se avsnitt 4.8).

Kolekalciferol

Vitamin D₃ kan öka graden av hyperkalcemi och/eller hyperkalciuri då det ges till patienter med sjukdomar som förknippas med oreglerad överproduktion av kalcitriol (t ex leukemi, lymfom, sarkoidos). Urin- och serumkalcium bör följas hos dessa patienter.

Patienter med malabsorption kan ha otillräcklig absorption av vitamin D₃.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos och sackaros. Patienter som lider av något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd: fruktosintolerans, galaktosintolerans, total laktasbrist, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist bör inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Alendronat

Vid samtidigt intag, är det troligt att mat och dryck (inklusive mineralvatten), kalciumsupplement, antacida och vissa perorala läkemedel påverkar absorptionen av alendronat. Patienterna måste därför vänta minst 30 minuter efter alendronatintag innan något annat peroralt läkemedel tas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Eftersom användning av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) associeras med gastrointestinal irritation, bör försiktighet iakttas vid samtidig användning med alendronat.

Kolekalciferol

Olestra, mineraloljor, orlistat och gallsyrabindare (som kolestyramin, kolestipol) kan försämra absorptionen av D-vitamin. Antiepileptika, cimetidin och tiazider kan öka katabolismen av D-vitamin. Ytterligare D-vitamintillskott bör övervägas i det enskilda fallet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

FOSAVANCE är endast avsett för kvinnor efter menopaus och ska därför ej användas under graviditet eller av ammande mödrar.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av alendronat i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Alendronat givet till dräktiga råttor orsakade hypokalcemirelaterad värkrubbning (se avsnitt 5.3). Djurstudier har visat hyperkalcemi och reproduktionstoxicitet med höga D-vitamindoser (se avsnitt 5.3). FOSAVANCE ska inte användas under graviditet.

Amning

Det är okänt om alendronat/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Kolekalciferol och några av dess aktiva metaboliter går över i bröstmjolk. FOSAVANCE ska inte användas under amning.

Fertilitet

Bisfosfonater är inorporerade i benvävnad, från vilken de successivt frisläpps under en period av år. Mängden bisfosfonat inorporerad i benvävnad hos vuxna, och därmed den mängd tillgänglig för frisläppning tillbaka till systemcirkulationen, är direkt relaterad till dosen och längden av bisfosfonatbehandling (se avsnitt 5.2). Data saknas med avseende på risk för fosterskador hos människa. Det finns dock en teoretisk risk för fosterskador, främst skeletala, om en kvinna blir gravid efter avslutad bisfosfonatbehandling. Effekterna av olika variabler, såsom tid mellan avslutad bisfosfonatbehandling och konception, vilken typ av bisfosfonat som använts samt administreringsväg (intravenös jämfört med oral), med avseende på risk har inte studerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

FOSAVANCE har ingen eller försumbar direkt effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter kan få vissa biverkningar (t ex dimsyn, yrsel och svår ben-, muskel- eller ledvärk (se avsnitt 4.8)) som kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är övre gastrointestinala biverkningar inkluderande buksmärter, dyspepsi, esofagussår, dysfagi, bukspänning och sura uppstötningar (>1%).

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier och/eller vid användning efter marknadsföring av alendronat.

Inga ytterligare biverkningar har identifierats för kombinationen alendronat och kolekalciferol.

Frekvensen definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
<i>Immunsystemet</i>	Sällsynta	överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria och angioödem
<i>Metabolism och nutrition</i>	Sällsynta	symtomatisk hypokalcemi, ofta i samband med predisponerande förhållanden [§]
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga	huvudvärk, yrsel [†]
	Mindre vanliga	dysgeusi [†]
<i>Ögon</i>	Mindre vanliga	ögoninflammation (uveit, sklerit, episklerit)
<i>Öron och balansorgan</i>	Vanliga	vertigo [†]
	Mycket sällsynta	osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning)
<i>Magtarmkanalen</i>	Vanliga	buksmärta, dyspepsi, förstoppning, diarré, flatulens, esofagussår*, dysfagi*, bukspänning, sura uppstötningar
	Mindre vanliga	illamående, kräkningar, gastrit, esofagit*, esofaguserosioner*, melena [†]
	Sällsynta	esofagusstriktur*, sår i munhåla/svalg*, övre gastrointestinala PUB (perforation, sår, blödning) [§]
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Vanliga	alopeci [†] , klåda [†]
	Mindre vanliga	hudutslag, erytem
	Sällsynta	hudutslag med fotosensitivitet, allvarliga hudreaktioner inkluderande Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys [†]
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Mycket vanliga	muskuloskeletal smärta (ben, muskel eller led) vilken ibland kan vara svår ^{†§}

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
	Vanliga	ledsvullnad [†]
	Sällsynta	osteonekros i käken ^{‡§} , atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer (bisfosfonat klassbiverkning)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	asteni [†] , perifert ödem [†]
	Mindre vanliga	övergående symtom som vid en akutfasreaktion (myalgi, sjukdomskänsla och i sällsynta fall feber), vanligtvis i samband med behandlingsstart [†]

[§] Se avsnitt 4.4

[†] Frekvensen i kliniska studier var likvärdig i gruppen som fick läkemedel respektive placebogruppen.

* Se avsnitt 4.2 och 4.4

[‡] Denna biverkning har rapporterats vid uppföljning efter marknadsintroduktionen. Frekvensen sällsynt beräknades från relevanta kliniska studier.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**.

4.9 Överdoser

Alendronat

Symtom

Hypokalcemi, hypofosfatemi och övre gastrointestinala biverkningar såsom orolig mage, halsbränna, esofagit, gastrit eller sår kan uppträda till följd av peroral överdos.

Behandling

Specifik information gällande överdos med alendronat saknas. I händelse av överdos med FOSAVANCE, bör mjölk eller antacida ges för att binda alendronat. På grund av risken för esofagusirritation bör kräkning inte framkallas och patienten bör hållas i upprätt ställning.

Kolekalciferol

Toxicitet med D-vitamin finns inte dokumenterad från kronisk behandling av allmänt friska vuxna vid doser lägre än 10 000 IE/dag. En dos vitamin D₃ om 4 000 IE per dygn orsakade inte hyperkalciuri eller hyperkalcemi i en 5-månaders klinisk studie på friska vuxna.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar benvävnad och mineralisering, Bisfosfonater och kalcium, ATC-kod: M05BB03

Verkningsmekanism

Alendronat

Natriumalendronat är en bisfosfonat som hämmar osteoklasternas benresorption utan någon direkt effekt på benbildning. Prekliniska studier har påvisat preferens för lokalisering av alendronat till ställen där aktiv resorption sker. Osteoklasternas aktivitet hämmas, men bildning och bindning av osteoklasterna påverkas inte. Ben som bildas under behandling med alendronat är av normal kvalitet.

Kolekalciferol (vitamin D₃)

Vitamin D₃ bildas i huden genom omvandling, med ultraviolett ljus, av 7-dehydrokolesterol till vitamin D₃. Då tillräcklig solljusexponering saknas är vitamin D₃ ett essentiellt näringsämne i födan.

Vitamin D₃ omvandlas till 25-hydroxyvitamin D₃ i levern och lagras tills det behövs. Omvandling till det aktiva kalcium-reglerande hormonet 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (kalcitriol) i njuren är hårt reglerad. Den huvudsakliga effekten av 1,25-dihydroxyvitamin D₃ är att öka absorptionen i tarmen av både kalcium och fosfat såväl som att reglera S-kalcium, renalt kalcium samt fosfatutskötsel, benbildning och benresorption.

Vitamin D₃ krävs för normal benbildning. D-vitaminbrist utvecklas när både solljusexponering och intag via födan är otillräckliga. Brist är förenat med negativ kalciumbalans, minskad benmassa och ökad risk för skelettfrakturet. I svåra fall kan brist leda till sekundär hyperparatyreoidism, hypofosfatemi, proximal muskelsvaghet och osteomalaci, som ytterligare ökar risken för fall och frakturet hos individer med osteoporos. Tillägg med D-vitamin reducerar dessa risker och deras konsekvenser.

Osteoporos definieras som bentäthet (BMD) vid ryggrad eller höft 2,5 standardavvikelse (SD) under medelvärdet för en normal ung population eller en tidigare lågenergifraktur oberoende av bentäthet.

Klinisk effekt och säkerhet

FOSAVANCE-studier

Effekten av den lägre dosen FOSAVANCE (alendronat 70 mg/vitamin D₃ 2800 IE) på D-vitaminstatus visades i en 15-veckors multinationell studie där 682 postmenopausala kvinnor med osteoporos ingick (25-hydroxyvitamin D i serum vid studiestart var: medelvärde 56 nmol/l [22,3 ng/ml]; spridning 22,5-225 nmol/l [9-90 ng/ml]). Patienterna fick den lägre dosen (70 mg/2800 IE) av FOSAVANCE (n=350) eller FOSAMAX (alendronat) 70 mg (n=332) en gång per vecka; ytterligare D-vitamintillägg tilläts inte. Efter 15 veckors behandling var medelkoncentrationen av 25-hydroxyvitamin D i serum signifikant högre (26 %) i gruppen som behandlades med FOSAVANCE (70 mg/2800 IE) (56 nmol/l [23 ng/ml]) jämfört med gruppen som behandlades med enbart alendronat (46 nmol/l [18,2 ng/ml]). Procentandelen patienter som hade D-vitaminbrist (25-hydroxyvitamin D i serum <37,5 nmol/l [<15 ng/ml]) var signifikant sänkt med 62,5 % i gruppen som behandlades med FOSAVANCE (70 mg/2800 IE) jämfört med gruppen som behandlades med enbart alendronat (12 % respektive 32 %), fram till vecka 15. Procentandelen patienter som hade D-vitaminbrist (25-hydroxyvitamin D i serum <22,5 nmol/l [<9 ng/ml]) var signifikant sänkt med 92 % i gruppen som behandlades med FOSAVANCE (70 mg/2800 IE) jämfört med gruppen som behandlades med enbart alendronat (1 % respektive 13 %). I denna studie ökade de genomsnittliga nivåerna av 25-hydroxyvitamin D i serum hos patienter med D-vitaminbrist vid studiestart (25-hydroxyvitamin D, 22,5 till 37,5 nmol/l [9 till <15 ng/ml]) från 30 nmol/l (12,1 ng/ml) till 40 nmol/l (15,9 ng/ml) vid vecka 15 i gruppen som behandlades med FOSAVANCE (70 mg/2800 IE) (n=75) och minskade från 30 nmol/l (12,0 ng/ml) vid studiestart till 26 nmol/l (10,4 ng/ml) vid vecka 15 i den grupp som fått enbart alendronat (n=70). Det var ingen skillnad i medelvärdet av S-kalcium, fosfat eller 24-timmars urinkalcium mellan behandlingsgrupperna.

Effekten av den lägre dosen av FOSAVANCE (alendronat 70 mg/vitamin D₃ 2800 IE) tillsammans med ytterligare 2800 IE vitamin D₃, totalt 5600 IE en gång varje vecka (mängden vitamin D₃ i den högre dosen av FOSAVANCE), visades i en förlängningsstudie på 24 veckor där 619 postmenopausala kvinnor med osteoporos ingick. Patienter i vitamin D₃ 2800-gruppen fick FOSAVANCE (70 mg/2800 IE) (n=299) och patienter i vitamin D₃ 5600-gruppen fick FOSAVANCE (70 mg/2800 IE) tillsammans med ytterligare 2800 IE vitamin D₃ (n=309) en gång i varje vecka; ytterligare tillskott av D-vitamin var tillåtet. Efter 24 veckors behandling var medelkoncentrationen av 25-hydroxyvitamin D i serum signifikant högre i vitamin D₃ 5600-gruppen (69 nmol/l [27,6 ng/ml]) än i vitamin D₃ 2800-gruppen (64 nmol/l [25,5 ng/ml]). Andelen patienter med D-vitaminbrist var 5,4 % i vitamin D₃ 2800-gruppen jämfört med 3,2 % i vitamin D₃ 5600-gruppen efter förlängningsstudien på 24 veckor. Andelen patienter med svårare D-vitaminbrist var 0,3 % i vitamin D₃ 2800-gruppen jämfört med 0 % i vitamin D₃ 5600-gruppen. Det var ingen skillnad i medelvärdet av S-kalcium, fosfat eller 24 timmars urinkalcium mellan behandlingsgrupperna. Andelen patienter med hyperkalciuri vid slutet av förlängningsstudien på 24 veckor skiljde sig inte statistiskt mellan behandlingsgrupperna.

Alendronatstudier

Den terapeutiska ekvivalensen av alendronat 70 mg en gång per vecka (n=519) och alendronat 10 mg dagligen (n=370) visades i en ettårig multicenterstudie hos postmenopausala kvinnor med osteoporos. Medelökningen från startvärdet av bentäthet i ländryggraden efter ett år var 5,1 % (95 % konfidensintervall: 4,8, 5,4 %) i gruppen som fick 70 mg en gång i veckan och 5,4 % (95 % konfidensintervall: 5,0, 5,8 %) i gruppen som fick 10 mg dagligen. Den genomsnittliga ökningen i bentäthet i gruppen som fick 70 mg en gång i veckan respektive gruppen 10 mg dagligen var 2,3 % och 2,9 % vid lårbenshalsen samt 2,9 % och 3,1 % över hela höftbenet. De två behandlingsgrupperna var också likartade med avseende på ökning av bentäthet i andra delar av skelettet.

Effekterna av alendronat på bentäthet och frakturincidens hos postmenopausala kvinnor undersöktes i två initiala effektstudier med identisk utformning (n=994), såväl som i *Fracture Intervention Trial* (FIT: n=6 459).

Ökningen av bentätheten med alendronat 10 mg dagligen jämfört med placebo i de initiala effektstudierna var efter tre år 8,8 %, 5,9 % och 7,8 % i ryggrad, lårbenshals respektive trochanter. Total bentäthet i kroppen ökade också signifikant. Hos de patienter som behandlades med alendronat minskade andelen patienter som fick en eller flera kotfrakturer med 48 % (alendronat 3,2 % jämfört med placebo 6,2 %). I den tvååriga förlängningen av dessa studier fortsatte bentätheten i ryggrad och trochanter att öka. Dessutom kvarstod bentätheten i lårbenshalsen och hela kroppen.

FIT-studien bestod av två placebokontrollerade studier där alendronat gavs dagligen (5 mg dagligen i två år och 10 mg dagligen i ytterligare ett eller två år):

- FIT 1: En treårsstudie med 2 027 patienter vilka hade haft minst en kot- (kompressions-) fraktur vid studiens start. I den här studien reducerade alendronat dagligen incidensen av ≥ 1 ny kotfraktur med 47 % (alendronat 7,9 % jämfört med placebo 15,0 %). Dessutom konstaterades en statistiskt signifikant reduktion av incidensen höftfrakturer (1,1 % jämfört med 2,2 %, en minskning med 51 %).
- FIT 2: En fyraårsstudie med 4 432 patienter vilka hade låg benmassa men inte haft någon kotfraktur vid studiens start. I den här studien sågs en signifikant skillnad vid en subgruppsanalys av osteoporotiska kvinnor (37 % av hela populationen som motsvarar den ovan givna definitionen av osteoporos) avseende incidensen höftfrakturer (alendronat 1,0 % jämfört med placebo 2,2 %, en minskning med 56 %) och avseende incidensen ≥ 1 kotfraktur (2,9 % jämfört med 5,8 %, en minskning med 50 %).

Undersökningar

I kliniska studier sågs asymtomatiska, lätta och övergående sänkningar av S-kalcium och S-fosfat hos cirka 18 % respektive 10 % av patienterna som tog alendronat 10 mg/dag jämfört med cirka 12 % respektive 3 % hos de patienter som tog placebo. Incidensen av sänkningar i S-kalcium till $< 2,0$ mmol/l (8,0 mg/dl) och S-fosfat till $\leq 0,65$ mmol/l (2,0 mg/dl) var dock jämförbar i de båda grupperna.

Pediatrisk population

Natriumalendronat har studerats hos ett litet antal patienter under 18 års ålder med osteogenesis imperfecta. Resultaten är otillräckliga för att stödja användning av natriumalendronat hos pediatrika patienter med osteogenesis imperfecta.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Alendronat

Absorption

Jämfört med en intravenös referensdos, var den orala medelbiotillgängligheten för alendronat hos kvinnor 0,64 % vid doser från 5 till 70 mg givna efter en natts fasta och två timmar före en standardiserad frukost. Biotillgängligheten uppskattades minska till 0,46 % och 0,39 % när alendronat

gavs en timme eller en halvtimme före en standardiserad frukost. I osteoporosstudier var alendronat effektivt när det gavs minst 30 minuter före den första måltiden eller drycken för dagen.

Alendronatkomponenten i kombinationstabletten FOSAVANCE (70 mg/2800 IE) och kombinationstabletten FOSAVANCE (70 mg/5600 IE) är bioekvivalent med alendronat 70 mg-tabletten.

Biotillgängligheten var försumbar oavsett om alendronat gavs tillsammans med eller upp till två timmar efter en standardiserad frukost. Samtidig administrering av alendronat och kaffe eller apelsinjuice minskade biotillgängligheten med cirka 60 %.

Hos friska personer gav inte peroralt prednison (20 mg tre gånger dagligen i fem dagar) någon kliniskt betydelsefull förändring av den perorala biotillgängligheten av alendronat (en medelökning från 20 % till 44 %).

Distribution

Studier på råttor visar att alendronat initialt distribueras till mjukdelar efter intravenös administrering av 1 mg/kg, men om distributes sedan snabbt till skelettet eller utsöndras i urinen. Medelvärde för distributionsvolymen vid steady state, med undantag av ben, är minst 28 liter hos människa. Koncentrationer av alendronat i plasma efter perorala terapeutiska doser är för låga för analytisk detektion (<5 ng/ml). Bindningen till plasmaproteiner hos människa är cirka 78 %.

Metabolism

Det finns inga belegg för att alendronat metaboliseras hos djur eller människor.

Eliminering

Efter en intravenös engångsdos av [¹⁴C] alendronat, utsöndrades cirka 50 % av radioaktiviteten i urinen inom 72 timmar medan lite eller ingen radioaktivitet återfanns i feces. Efter en intravenös engångsdos om 10 mg, var njurclearance av alendronat 71 ml/min och systemisk clearance översteg inte 200 ml/min. Plasmakoncentrationer minskade med mer än 95 % inom 6 timmar efter intravenös administrering. Den terminala halveringstiden för elimination hos människa uppskattas överstiga tio år, vilket avspeglar utsöndring av alendronat från skelettet. Alendronat utsöndras inte via syra-bas-transportsystemen i njurarna hos råttor och antas därför inte påverka utsöndringen av andra läkemedel via dessa system hos människa.

Kolekalciferol

Absorption

Efter tillförelse av FOSAVANCE 70 mg/2800 IE tabletter hos friska vuxna försökspersoner (män och kvinnor) efter en natts fasta och två timmar före en måltid var medelytan under serumkoncentration-tidskurvan (AUC_{0-120h}) för vitamin D₃ (utan kompensering för endogena vitamin D₃ nivåer) 296,4 ng•hr/ml. C_{max} (genomsnittlig maximal serumkoncentration) för vitamin D₃ var 5,9 ng/ml och mediantid till maximal serumkoncentration (T_{max}) var 12 timmar. Biotillgängligheten för de 2800 IE vitamin D₃ i FOSAVANCE är jämförbar med 2800 IE vitamin D₃ som ges separat.

Efter tillförelse av FOSAVANCE 70 mg/5600 IE hos friska vuxna försökspersoner (män och kvinnor) efter en natts fasta och två timmar före en måltid var medelytan under serumkoncentration-tidskurvan (AUC_{0-80h}) för vitamin D₃ (utan kompensering för endogena vitamin D₃ nivåer) 490,2 ng•hr/ml. C_{max} (genomsnittlig maximal serumkoncentration) för vitamin D₃ var 12,2 ng/ml och mediantid till maximal serumkoncentration (T_{max}) var 10,6 timmar. Biotillgängligheten för de 5600 IE vitamin D₃ i FOSAVANCE är jämförbar med 5600 IE vitamin D₃ som ges separat.

Distribution

Efter absorption går vitamin D₃ ut i blodet som del i kylomikroner. Vitamin D₃ distribueras snabbt främst till levern där det genomgår metabolism till 25-hydroxyvitamin D₃, den form i vilken vitaminet främst lagras. Mindre mängder distribueras till fett- och muskelvävnad där det lagras som vitamin D₃

för senare frisättning ut i cirkulationen. Cirkulerande vitamin D₃ binds till D-vitaminbindande proteiner.

Metabolism

Vitamin D₃ metaboliseras snabbt genom hydroxylering i levern till 25-hydroxyvitamin D₃ och metaboliseras därefter i njuren till 1,25-dihydroxyvitamin D₃, som utgör den biologiskt aktiva formen. Ytterligare hydroxylering sker innan eliminering. En liten procentuell del av vitamin D₃ genomgår glukuronidering före eliminering.

Eliminering

När radioaktivt vitamin D₃ administrerades till friska försökspersoner, var den genomsnittliga urinutsöndringen av radioaktivitet efter 48 timmar 2,4 % och den genomsnittliga fecesutsöndringen av radioaktivitet efter 4 dygn var 4,9 %. I båda fallen, var den utsöndrade radioaktiviteten nästan uteslutande i form av metaboliter av moderssubstansen. Medelhalveringstiden för vitamin D₃ i serum efter en peroral dos av FOSAVANCE (70 mg/2800 IE) är ungefär 24 timmar.

Nedsatt njurfunktion

Prekliniska studier visar att alendronat som inte är lagrat i ben snabbt utsöndras i urinen. Hos djur kunde inga tecken på mättnings av upptaget i ben ses efter kronisk dosering med kumulativa intravenösa doser upp till 35 mg/kg. Även om ingen klinisk information finns tillgänglig är det troligt att, som hos djur, elimination av alendronat via njurarna minskar hos patienter med nedsatt njurfunktion. En något högre ackumulering av alendronat i ben kan därför förväntas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga icke-kliniska studier har utförts med kombinationen alendronat och kolekalciferol.

Alendronat

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet efter upprepad dosering, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Studier på råttor har visat att behandling med alendronat under dräktighet förknippades med värkrubbning under partus vilket relaterades till hypokalcemi. Studier där råttor gavs höga doser visade en ökad incidens av ofullständig benbildning hos foster. Relevansen för människa är okänd.

Kolekalciferol

Reproduktionstoxicitet har setts i djurstudier vid doser betydligt högre än det terapeutiska dosintervallet för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa (E460)
Vattenfri laktos
Triglycerider (medellång kedja)
Gelatin
Kroskarmellosnatrium
Sackaros
Kolloidal kiseldioxid
Magnesiumstearat (E572)
Butylhydroxytoluen (E321)
Modifierad majsstärkelse
Natriumaluminiumsilikat (E554)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fukt- och ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

FOSAVANCE 70 mg/2800 IE tablett

Aluminium/aluminiumblister i förpackningar om 2, 4, 6 eller 12 tablett.

FOSAVANCE 70 mg/5600 IE tablett

Aluminium/aluminiumblister i förpackningar om 2, 4 eller 12 tablett.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

FOSAVANCE 70 mg/2800 IE tablett

EU/1/05/310/001 – 2 tablett

EU/1/05/310/002 – 4 tablett

EU/1/05/310/003 – 6 tablett

EU/1/05/310/004 – 12 tablett

FOSAVANCE 70 mg/5600 IE tablett

EU/1/05/310/006 – 2 tablett

EU/1/05/310/007 – 4 tablett

EU/1/05/310/008 – 12 tablett

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 augusti 2005

Datum för den senaste förnyelsen: 24 april 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN, Haarlem
Nederländerna

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- ***Riskhanteringsplan***

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR FOSAVANCE 70 mg/2800 IE

1. LÄKEMEDELTS NAMN

FOSAVANCE 70 mg/2800 IE tabletter
alendronatsyra/kolekalciferol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller: 70 mg alendronatsyra (som natriumtrihydrat) och 70 mikrogram (2800 IE) kolekalciferol (vitamin D₃).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos och sackaros. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

2 tabletter
4 tabletter
6 tabletter
12 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
En gång i veckan.
För oral användning.

Ta en tablett en gång per vecka

Markera vilken veckodag som passar dig bäst:

Må
Ti
On
To
Fr
Lö
Sö

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fukt- och ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/310/001 (2 tabletter)
EU/1/05/310/002 (4 tabletter)
EU/1/05/310/003 (6 tabletter)
EU/1/05/310/004 (12 tabletter)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

FOSAVANCE
70 mg
2800 IE

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER FÖR FOSAVANCE 70 mg/2800 IE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

FOSAVANCE
70 mg/2800 IE
tabletter
alendronatsyra/kolekalciferol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MSD

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG FÖR FOSAVANCE 70 mg/5600 IE****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

FOSAVANCE 70 mg/5600 IE tabletter
alendronatsyra/kolekalciferol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller: 70 mg alendronatsyra (som natriumtrihydrat) och 140 mikrogram (5600 IE) kolekalciferol (vitamin D₃).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos och sackaros. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

2 tabletter
4 tabletter
12 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
En gång i veckan.
För oral användning.

Ta en tablett en gång per vecka

Markera vilken veckodag som passar dig bäst:

Må
Ti
On
To
Fr
Lö
Sö

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fukt- och ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/310/006 (2 tabletter)
EU/1/05/310/007 (4 tabletter)
EU/1/05/310/008 (12 tabletter)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

FOSAVANCE
70 mg
5600 IE

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER FÖR FOSAVANCE 70 mg/5600 IE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

FOSAVANCE
70 mg/5600 IE
tabletter
alendronatsyra/kolekalciferol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MSD

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS I YTTRE FÖRPACKNINGEN (KARTONG)

Instruktionskort

Viktig information

Hur du tar FOSAVANCE tabletter

1. **Ta en tablett en gång per vecka.**
2. **Välj den veckodag som passar dig bäst.** När du stigit upp ur sängen den valda veckodagen och innan du äter eller dricker något eller tar andra läkemedel, svälj en **FOSAVANCE** tablett (utan att krossa eller tugga på den eller låta den lösas upp i munnen) med ett helt glas vatten (inte mineralvatten).
3. **Fortsätt med dina morgonsysslor.** Du kan sitta, stå eller gå – så länge du håller dig upprätt. Vänta minst 30 minuter med att lägga dig ner, äta, dricka eller ta andra läkemedel. Ligg inte ner innan du ätit dagens första mål.
4. **Kom ihåg, ta FOSAVANCE en gång** varje vecka på samma veckodag så länge som din läkare ordinerar det.

Om du har glömt en dos, ta endast en **FOSAVANCE** tablett på morgonen efter du kommit på det. *Ta inte två tabletter på samma dag.* Återgå sedan till att ta en tablett en gång per vecka på den veckodag du tidigare valt.

Det finns ytterligare viktig information i bipacksedeln som handlar om hur du ska ta **FOSAVANCE**. Läs den noga.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

FOSAVANCE 70 mg/2800 IE tabletter

FOSAVANCE 70 mg/5600 IE tabletter

alendronatsyra/kolekalciferol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- Det är särskilt viktigt att förstå informationen i avsnitt 3 innan du tar detta läkemedel.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad FOSAVANCE är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar FOSAVANCE
3. Hur du tar FOSAVANCE
4. Eventuella biverkningar
5. Hur FOSAVANCE ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad FOSAVANCE är och vad det används för

Vad är FOSAVANCE?

FOSAVANCE är en tablett som innehåller de två aktiva substanserna alendronatsyra (brukar kallas alendronat) och kolekalciferol, även kallat vitamin D₃.

Vad är alendronat?

Alendronat tillhör en grupp icke-hormonella läkemedel som kallas bisfosfonater. Alendronat förhindrar den minskning av benmassa som uppträder hos kvinnor i samband med klimakteriet och hjälper till att återuppbygga skelettet. Det minskar risken för att få ryggkots- och höftfrakturer.

Vad är D-vitamin?

D-vitamin är ett livsnödvändigt näringsämne som behövs för kalciumupptag och för ett friskt skelett. Kroppen kan bara ta upp kalcium ordentligt från maten om den har tillräckligt mycket D-vitamin. Ytterst få livsmedel innehåller D-vitamin. Den främsta källan är genom solljusexponering under sommaren då D-vitamin bildas i vår hud. Då vi åldras minskar bildningen av D-vitamin i huden. D-vitaminbrist kan leda till minskning av benmassan och osteoporos (benskörhet). Allvarlig D-vitaminbrist kan orsaka muskelsvaghet som kan leda till fall och öka risken för benbrott (frakturer).

Vad används FOSAVANCE för?

Din läkare har ordinerat FOSAVANCE för att behandla din osteoporos (benskörhet) och för att du löper risk att få D-vitaminbrist. Det minskar risken för frakturer (benbrott) i ryggkotor och höfter hos kvinnor efter klimakteriet.

Vad är osteoporos?

Osteoporos leder till förtunning och försvagning av skelettet. Det är vanligt hos kvinnor efter klimakteriet. Vid klimakteriet slutar äggstockarna att producera det kvinnliga könshormonet, östrogen, som hjälper till att hålla kvinnans skelett friskt. Följden blir att benmassan minskar och att skelettet blir svagare. Ju tidigare en kvinna når klimakteriet, desto större är risken för att få osteoporos.

I ett tidigt skede är osteoporos en sjukdom som vanligen saknar symtom. Utan behandling kan osteoporos dock leda till frakturer. Även om frakturer vanligen orsakar smärta kan frakturer i

ryggkotor passera obemärkta tills de ger upphov till längdminskning. Frakturer kan uppstå under vardagliga sysslor, som t ex lyft eller i samband med mindre skador som i vanliga fall inte leder till frakturer. Benbrott uppträder vanligtvis i höften, ryggkotor eller handleder och kan förutom smärta leda till större problem som böjd kroppshållning (tilltagande kyfos, kutryggighet) och minskad rörlighet.

Hur osteoporos kan behandlas

Utöver din behandling med FOSAVANCE, kan din läkare föreslå förändringar av din livsstil för att förbättra ditt tillstånd, som exempelvis att:

<i>Sluta röka</i>	Rökning tycks öka hastigheten med vilken du förlorar benmassa och kan därför öka risken för benbrott.
<i>Motionera</i>	På samma sätt som musklerna, behöver skelettet motion för att förbli starkt och friskt. Diskutera med din läkare innan du påbörjar ett motionsprogram.
<i>Äta balanserad kost</i>	Din läkare kan ge dig råd beträffande din kosthållning och behovet av eventuella kosttillskott.

2. Vad du behöver veta innan du tar FOSAVANCE

Ta inte FOSAVANCE

- om du är allergisk mot alendronatsyra, kolekalciferol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du har vissa problem med din matstrupe, som förträngning eller sväljsvårigheter,
- om du har svårt att stå eller sitta upprätt i minst 30 minuter,
- om din läkare sagt att du har lågt kalciumvärde i blodet.

Om du tycker att något av ovanstående stämmer på dig, så låt bli att ta tabletterna. Tala först med din läkare och följ sedan de råd du får.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar FOSAVANCE om:

- du lider av njurproblem,
- du har eller nyligen har haft svälj- eller matsmältningsproblem,
- din läkare har talat om för dig att du har Barretts esofagus (ett tillstånd förenat med cellförändringar i nedre delen av matstrupen),
- du har fått veta att du har problem att ta upp mineraler från magen eller tarmarna (malabsorptionssyndrom),
- du har dålig tandhälsa, tandkötsbesvär, en planerad tandutdragning eller inte får regelbunden tandvård,
- du har cancer,
- du behandlas med cellgifter eller strålning,
- du tar t ex bevacizumab eller talidomid (så kallade angiogeneshämmare) som används för att behandla cancer,
- du tar kortikosteroider (t ex prednisolon eller dexametason) som används för att behandla sjukdomar såsom astma, reumatoid artrit och svåra allergier,
- du är eller har varit rökare (då detta kan öka risken för tandbesvär).

Du kan få rådet att genomgå en tandkontroll innan behandling med FOSAVANCE inleds.

Det är viktigt att upprätthålla en god munhygien vid behandling med FOSAVANCE. Du bör genomgå regelbundna tandkontroller under hela din behandling. Du bör kontakta din läkare eller tandläkare om du upplever några problem med din mun eller tänder såsom lösa tänder, smärta eller svullnad.

Irritation, inflammation eller sår på matstrupen ofta med symtom som smärta lokaliserad bakom bröstbenet, halsbränna eller smärta/svårigheter att svälja kan uppträda särskilt om patienter inte dricker ett helt glas vatten och/eller inte väntar minst 30 minuter med att lägga sig efter att FOSAVANCE tagits. Dessa biverkningar kan förvärras om patienter fortsätter ta FOSAVANCE efter att ha fått dessa symtom.

Barn och ungdomar

FOSAVANCE ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och FOSAVANCE

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är troligt att kalciumtillskott, antacida och vissa läkemedel som tas via munnen kan påverka upptaget av FOSAVANCE om de tas samtidigt. Det är därför viktigt att du följer råden i avsnitt 3 och väntar minst 30 minuter före intag av något annat läkemedel eller kosttillskott.

Vissa läkemedel mot reumatism eller långvarig smärta, som kallas NSAID (t ex acetylsalicylsyra eller ibuprofen), kan orsaka matsmältningsproblem. Försiktighet bör därför iaktas när dessa läkemedel tas samtidigt som FOSAVANCE.

Det är troligt att vissa läkemedel eller livsmedelstillsatser kan förhindra D-vitaminet i FOSAVANCE från att tas upp i din kropp, detta gäller även för konstgjord fettersättning, mineraloljor, viktminskningsläkemedlet orlistat och de kolesterolsänkande läkemedlen kolestyramin och kolestipol. Läkemedel mot krampanfall (som fenytoin eller fenobarbital) kan minska effekten av D-vitamin. Ytterligare tillskott av D-vitamin kan behövas för vissa individer.

FOSAVANCE med mat och dryck

Det är troligt att mat och dryck (även mineralvatten) kan göra att FOSAVANCE blir mindre effektivt om de tas samtidigt. Det är därför viktigt att du följer råden i avsnitt 3. Du måste vänta minst 30 minuter innan du äter eller dricker något, förutom vatten.

Graviditet och amning

FOSAVANCE är endast avsett för kvinnor efter klimakteriet. Ta inte FOSAVANCE om du är eller misstänker att du är gravid eller om du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Biverkningar (t ex dimsyn, yrsel eller svår ben-, muskel- eller ledvärk) har rapporterats med FOSAVANCE som kan påverka din förmåga att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4). Om du upplever någon av dessa biverkningar bör du inte framföra fordon innan du mår bättre.

FOSAVANCE innehåller laktos och sockaros

Om din läkare sagt att du inte tål vissa sockerarter, kontakta läkaren innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar FOSAVANCE

Ta alltid FOSAVANCE enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Ta en FOSAVANCE tablett en gång per vecka.

Följ dessa instruktioner noga.

- 1) Välj den veckodag som passar dig bäst. Ta en tablett FOSAVANCE den dag du valt, varje vecka.

Det är mycket viktigt att följa instruktionerna 2), 3), 4) och 5) för att FOSAVANCE tablett ska nå din mage snabbt och för att minska risken för irritation i matstrupen.

- 2) Efter att du stigit upp för dagen och innan du ätit eller druckit något eller tagit annan medicin, svälj din FOSAVANCE tablett hel med ett helt glas med enbart vatten (inte mineralvatten) (inte mindre än 200 ml) för att FOSAVANCE ska tas upp ordentligt.
 - Ta inte tablett tillsammans med mineralvatten (varken med eller utan kolsyra).
 - Ta inte tablett tillsammans med kaffe eller te.
 - Ta inte tablett tillsammans med juice eller mjölk.

Krossa eller tugga inte tablett och låt den inte heller lösas upp i munnen p g a risken för sår i munnen.

- 3) Ligg inte ner – håll dig helt upprätt (sitt, stå eller gå) – under minst 30 minuter efter att du svalt tablett. Ligg inte ner förrän efter du ätit dagens första mål.
- 4) Ta inte FOSAVANCE vid sänggåendet eller innan du stigit upp för dagen.
- 5) Om du får svårt och/eller det är smärtsamt att svälja, smärta lokaliserad bakom bröstbenet eller nytillkommen eller förvärrad halsbränna, sluta ta FOSAVANCE och kontakta din läkare.
- 6) Vänta minst 30 minuter efter att du svalt FOSAVANCE innan du tar dagens första mål mat, dryck eller andra läkemedel, gäller även antacida, kalciumtillskott och vitaminer. FOSAVANCE har bara effekt om du tar tablett när din mage är tom.

Om du har tagit för stor mängd av FOSAVANCE

Om du av misstag tar för många tabletter, drick ett helt glas mjölk och kontakta omedelbart din läkare. Försök inte framkalla kräkning och lägg dig inte ner.

Om du har glömt att ta FOSAVANCE

Om du glömmet ta en dos, ta bara en tablett morgonen efter att du kommit på det. *Ta inte två tabletter samma dag.* Återgå sedan till att ta en tablett en gång per vecka, på den veckodag du tidigare valt.

Om du slutar att ta FOSAVANCE

Det är viktigt att du tar FOSAVANCE så länge som din läkare ordinerat läkemedlet. Eftersom det inte är känt hur länge du kommer att ta FOSAVANCE bör du regelbundet diskutera behovet av att fortsätta behandlingen med detta läkemedel med läkaren, för att avgöra om FOSAVANCE fortfarande är rätt för dig.

I kartongen för FOSAVANCE finns ett instruktionskort. Det innehåller viktig information som påminner dig om hur du ska ta FOSAVANCE på rätt sätt.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Uppsök omgående läkare om du märker några av följande biverkningar, som kan vara allvarliga och för vilka du kan behöva omedelbar medicinsk behandling:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- halsbränna, smärta/svårigheter att svälja; sår i matstrupen som kan ge smärta bakom bröstbenet, halsbränna eller smärta/svårigheter att svälja.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- allergiska reaktioner såsom nässelfeber, svullnad av ansikte, läppar, tunga och/eller svalg vilket kan orsaka andnings- och sväljsvårigheter, samt allvarliga hudreaktioner,
- smärta i munnen och/eller i käken, svullnad eller sår i munnen, domningar eller tyngdkänsla i käken eller tandlossning. Detta kan vara tecken på benskador i käken (osteonekros), vanligtvis förenade med fördröjd läkning och infektioner, ofta efter tandutdragning. Kontakta din läkare och tandläkare om du upplever sådana symtom,
- ovanliga lårbensbrott, särskilt hos patienter som långtidsbehandlas mot benskörhet, kan förekomma i sällsynta fall. Kontakta din läkare om du upplever smärta, svaghet eller obehag i lår, höft eller ljumske eftersom detta kan vara ett tidigt tecken på ett eventuellt lårbensbrott,
- svår smärta i skelett, muskler och/eller leder.

Andra biverkningar utgörs av

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- smärta i skelett, muskler och/eller leder vilken ibland kan vara svår.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- ledsvullnad,
- buksmärta, obehagskänsla i magen eller rapningar efter att ha ätit, förstoppning, fyllnadskänsla eller gaser i magen, diarré, väderspänningar,
- håravfall, klåda,
- huvudvärk, yrsel,
- trötthet, svullnad av händer eller ben.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- illamående, kräkningar,
- irritation eller inflammation i matstrupen eller magen,
- svart eller tjärliknande avföring,
- dimsyn, smärta eller rodnad i ögat,
- utslag, hudrodnad,
- övergående influensaliknande symtom såsom värkande muskler, allmän sjukdomskänsla och ibland med feber vanligtvis i början av behandlingen,
- smakförändringar.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- symtom på lågt kalcium i blodet såsom muskelkramper eller spasmer och/eller stickningar i fingrarna eller runt munnen,
- sår i magsäck eller tolvfingertarm (ibland allvarliga eller med blödning),
- trängre passage i matstrupen,
- utslag som förvärras av solljus,
- sår i munnen.

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):

- tala med läkare om du har öronsmärta, flytning från örat och/eller en öroninfektion. Detta kan vara tecken på en benskada i örat.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur FOSAVANCE ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter Utg.dat respektive EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fukt- och ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är alendronatsyra och kolekalciferol (vitamin D₃). Varje FOSAVANCE 70 mg/2800 IE tablett innehåller 70 mg alendronatsyra (som natriumtrihydrat) och 70 mikrogram (2800 IE) kolekalciferol (vitamin D₃). Varje FOSAVANCE 70 mg/5600 IE tablett innehåller 70 mg alendronatsyra (som natriumtrihydrat) och 140 mikrogram (5600 IE) kolekalciferol (vitamin D₃).

Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa (E460), vattenfri laktos (se avsnitt 2), triglycerider (medellång kedja), gelatin, kroskarmellosnatrium, sackaros (se avsnitt 2), kolloidal kiseldioxid, magnesiumstearat (E572), butylhydroxytoluen (E321), modifierad majsstärkelse, natriumaluminiumsilikat (E554).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

FOSAVANCE 70 mg/2800 IE tabletter är modifierade kapselformade vita till vitaktiga tabletter märkta med konturen av ett ben på den ena sidan och "710" på den andra. FOSAVANCE 70 mg/2800 IE tabletter finns tillgängliga i förpackningar innehållande 2, 4, 6, eller 12 tabletter.

FOSAVANCE 70 mg/5600 IE tabletter är modifierade rektangulärformade, vita till vitaktiga tabletter märkta med konturen av ett ben på den ena sidan och "270" på den andra. FOSAVANCE 70 mg/5600 IE tabletter finns tillgängliga i förpackningar innehållande 2, 4, eller 12 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannien

Tillverkare

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN, Haarlem
Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

Belgique/België/Belgien
S.A. Grünenthal N.V.
beinfo@grunenthal.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Тел.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Тlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Deutschland

Grünenthal GmbH
Тел: +49 (0)241 569 1111
service@grunenthal.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Тел.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

BIANEE A.E
Тηλ: +30 210 80091 11
Mailbox@vianex.gr

España

Grünenthal Pharma, S.A.
C/Dr. Zamenhof, 36
E-28027 Madrid
Тел: +34 (91) 301 93 00

France

LABORATOIRES GRÜNENTHAL
Тел : + 33 (0) 1 41 49 45 80

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Тел: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Тел: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

S.A. Grünenthal N.V.
beinfo@grunenthal.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Тел.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Тел: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Grünenthal B.V.
Тел: +31 (0)30 6046370
info.nl@grunenthal.com

Norge

MSD (Norge) AS
Тlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Тел: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Тел.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Тел: + 351 214 465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Тел: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Тел: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Тел.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}>

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.