

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

FOSAVANCE 70 mg/2800 IU tablete

FOSAVANCE 70 mg/5600 IU tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

FOSAVANCE 70 mg/2800 IU tablete

Jedna tableta sadrži 70 mg alendronatne kiseline (u obliku natrijevog trihidrata) i 70 mikrograma (2800 IU) kolekalciferola (vitamina D₃).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 62 mg laktoze (u obliku bezvodne laktoze) i 8 mg saharoze.

FOSAVANCE 70 mg/5600 IU tablete

Jedna tableta sadrži 70 mg alendronatne kiseline (u obliku natrijevog trihidrata) i 140 mikrograma (5600 IU) kolekalciferola (vitamina D₃).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 63 mg laktoze (u obliku bezvodne laktoze) i 16 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

FOSAVANCE 70 mg/2800 IU tablete

Bijele do gotovo bijele tablete oblika preinačene kapsule s oznakom kosti na jednoj strani i utisnutom oznakom '710' na drugoj.

FOSAVANCE 70 mg/5600 IU tablete

Bijele do gotovo bijele tablete oblika preinačenog pravokutnika s oznakom kosti na jednoj strani i utisnutom oznakom '270' na drugoj.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

FOSAVANCE je indiciran za liječenje osteoporoze u žena u postmenopauzi s rizikom od nedostatka vitamina D. Smanjuje rizik od prijeloma kralježnice i kuka.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je jedna tableta jedanput na tjedan.

Bolesnice treba poučiti da, propuste li uzeti FOSAVANCE tabletu, istu moraju uzeti sljedećeg jutra. Bolesnice ne smiju uzeti dvije tablete u istom danu, nego moraju nastaviti s uzimanjem jedne tablete jedanput na tjedan, u dan koji su odabrale na početku liječenja.

Zbog prirode bolesti, tj. razvoja osteoporoze, FOSAVANCE je lijek za dugotrajnu primjenu. Nije ustanovljeno optimalno trajanje liječenja osteoporoze bisfosfonatima. Na temelju koristi i mogućih

rizika primjene lijeka FOSAVANCE, potrebu za nastavkom liječenja u svake pojedine bolesnice treba periodički ponovno procijeniti, posebice nakon 5 ili više godina liječenja.

Bolesnice moraju uzimati dodatne količine kalcija ukoliko je unos hranom nedovoljan (vidjeti dio 4.4). Potrebno je na individualnoj bazi razmotriti uzimanje dodatne količine vitamina D, a pri tome treba uzeti u obzir količinu vitamina D koju bolesnica unosi pripravcima vitamina ili dodacima prehrani.

FOSAVANCE 70 mg/2800 IU tablete

Nije ispitano odgovara li tjedna doza vitamina D₃ od 2800 IU u lijeku FOSAVANCE dnevnom doziranju vitamina D od 400 IU.

FOSAVANCE 70 mg/5600 IU tablete

Nije ispitano odgovara li tjedna doza vitamina D₃ od 5600 IU u lijeku FOSAVANCE dnevnom doziranju vitamina D od 800 IU.

Starije osobe

U kliničkim ispitivanjima nisu utvrđene razlike u profilima djelotvornosti ili sigurnosti primjene alendronata vezane za dob. Stoga u starijih osoba nije potrebno prilagođavati dozu.

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog nedostatka iskustva FOSAVANCE se ne preporučuje bolesnicama s oštećenjem funkcije bubrega u kojih je klirens kreatinina manji od 35 ml/min. U bolesnica u kojih je klirens kreatinina veći od 35 ml/min nije potrebno prilagođavati dozu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka FOSAVANCE u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. S obzirom da nema dostupnih podataka o primjeni kombinacije alendronatne kiseline/kolekalciferola, ovaj lijek se ne smije davati djeci mlađoj od 18 godina. Trenutno dostupni podaci o primjeni alendronatne kiseline u pedijatrijskoj populaciji opisani su u dijelu 5.1.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Kako bi se osigurala odgovarajuća apsorpcija alendronata:

FOSAVANCE se mora uzimati samo s vodom (ne mineralnom vodom) najmanje 30 minuta prije uzimanja prvoga dnevnog obroka, napitka ili drugih lijekova (uključujući antacide, nadomjeske kalcija i vitamine). Drugi napici (uključujući i mineralnu vodu), hrana i neki lijekovi mogu smanjiti apsorpciju alendronata (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Kako bi se smanjio rizik od nadražaja jednjaka i s time povezanih nuspojava, treba se strogo pridržavati sljedećih uputa (vidjeti dio 4.4):

- FOSAVANCE se mora progutati ujutro, nakon ustajanja, s punom čašom vode (najmanje 200 ml).
- Bolesnice moraju FOSAVANCE tabletu progutati cijelu. Bolesnice ne smiju drobiti niti žvakati tablete, niti dopustiti da se tableta rastopi u ustima zbog mogućnosti razvoja ulceracija orofarinksa.
- Bolesnice ne smiju leći najmanje 30 minuta nakon uzimanja FOSAVANCE tablete i dok ne pojedu svoj prvi dnevni obrok.
- FOSAVANCE se ne smije uzimati navečer prije spavanja niti ujutro prije ustajanja.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Abnormalnosti jednjaka i drugi faktori koji usporavaju njegovo pražnjenje kao što su strikture ili ahalazija.
- Nemogućnost stajanja ili uspravnog sjedenja najmanje 30 minuta.
- Hipokalcijemija.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Alendronat

Nuspojave gornjeg dijela probavnog sustava

Alendronat može nadražiti sluznicu gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta. Zbog mogućnosti pogoršanja postojeće bolesti, posebna pozornost mora se obratiti kod primjene alendronata u bolesnica s aktivnim tegobama u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta kao što su disfagija, bolest jednjaka, gastritis, upala dvanaesnika, ulkusi ili nedavna anamneza (u posljednjih godinu dana) težih gastrointestinalnih bolesti kao što su peptički ulkus ili aktivno gastrointestinalno krvarenje ili operativni zahvat u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta, osim piloroplastike (vidjeti dio 4.3). U bolesnica s dijagnozom Barretovog jednjaka, liječnici koji propisuju FOSAVANCE moraju procijeniti korist liječenja alendronatom u odnosu na moguće rizike u svake pojedine bolesnice.

U bolesnica koje su uzimale alendronat prijavljene su nuspojave na jednjaku (u pojedinim su slučajevima nuspojave bile teške i zahtijevale hospitalizaciju), poput ezofagitisa, ulkusa i erozija na jednjaku, koje su rijetko bile praćene strikturama jednjaka. Liječnici stoga moraju biti oprezni zbog pojave znakova ili simptoma koji bi upućivali na moguće nuspojave na jednjaku, a bolesnice se moraju uputiti da prestanu uzimati alendronat i zatraže liječničku pomoć pojave li se simptomi nadražaja jednjaka kao što su disfagija, bol pri gutanju ili retrosternalni bolovi, novonastala žgaravica ili pogoršanje žgaravice (vidjeti dio 4.8).

Čini se da je rizik od teških nuspojava na jednjaku veći u bolesnica koje se ne pridržavaju uputa o uzimanju alendronata i/ili u bolesnica koje nastave uzimati alendronat nakon pojave simptoma koji upućuju na nadražaj jednjaka. Zbog toga je vrlo važno da bolesnica dobije i razumije cjelovite upute o doziranju (vidjeti dio 4.2). Bolesnice se mora upozoriti da nepridržavanje uputa može povećati rizik od tegoba s jednjakom.

Iako u opsežnim kliničkim ispitivanjima s alendronatom nije zabilježen povećan rizik, bilo je rijetkih izvješća (nakon stavljanja lijeka u promet) o pojavi ulkusa želuca i dvanaesnika od kojih su neki bili teški i s komplikacijama (vidjeti dio 4.8).

Osteonekroza čeljusti

U bolesnica s rakom liječenih uglavnom intravenskom primjenom bisfosfonata prijavljena je osteonekroza čeljusti, u pravilu povezana s vađenjem zuba i/ili lokalnom infekcijom (uključujući osteomijelitis). Mnoge od tih bolesnica također su primale kemoterapiju i kortikosteroide. Osteonekroza čeljusti prijavljena je i u bolesnica s osteoporozom koje su uzimale oralne bisfosfonate.

Pri procjeni rizika od razvoja osteonekroze čeljusti u svake pojedine bolesnice, u obzir se moraju uzeti sljedeći rizični faktori:

- potentnost bisfosfonata (najveća za zoledronatnu kiselinu), put primjene (vidjeti gore) i kumulativna doza
- rak, kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi, inhibitori angiogeneze, pušenje
- anamneza bolesti zuba, loša oralna higijena, bolesti parodonta, invazivni stomatološki zahvati i neodgovarajuće zubne proteze.

Prije početka liječenja oralnim bisfosfonatima u bolesnica s lošim dentalnim statusom mora se razmotriti stomatološki pregled uz primjenu odgovarajućih preventivnih stomatoloških mjera.

Tijekom liječenja, ove bolesnice moraju izbjegavati invazivne stomatološke zahvate ako je to moguće. U bolesnica u kojih se u vrijeme liječenja bisfosfonatima razvije osteonekroza čeljusti, dentalni kirurški zahvati mogu pogoršati stanje. Za bolesnice koje trebaju stomatološki zahvat nema dostupnih podataka koji bi pokazali da prekid liječenja bisfosfonatima smanjuje rizik od razvoja osteonekroze čeljusti. Klinička odluka liječnika koji provodi liječenje mora biti temelj plana liječenja prilagođenog svakoj pojedinoj bolesnici na temelju procjene individualne koristi i rizika.

Tijekom liječenja bisfosfonatima, sve se bolesnice mora poticati da održavaju dobru oralnu higijenu, redovito posjećuju stomatologa i prijave bilo koji oralni simptom kao što je pomičnost zuba, bol ili oticanje.

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala prijavljena je s bisfosfonatima, uglavnom povezana s dugotrajnom terapijom. Mogući faktori rizika osteonekroze vanjskog slušnog kanala uključuju uporabu steroida i kemoterapiju i/ili lokalne faktore rizika poput infekcije ili traume. Mogućnost osteonekroze vanjskog slušnog kanala potrebno je razmotriti u bolesnika koji primaju bisfosfonate, a koji imaju simptome koji zahvaćaju uho uključujući bol ili iscjedak ili kronične infekcije uha.

Bolovi u mišićno-koštanom sustavu

U bolesnica koje uzimaju bisfosfonate prijavljeni su bolovi u kostima, zglobovima i/ili mišićima. Nakon stavljanja lijeka u promet ovi su simptomi rijetko bili teški i/ili takvi da su uzrokovali onesposobljenost (vidjeti dio 4.8). Simptomi su se javljali u rasponu od jednoga dana do nekoliko mjeseci od početka liječenja. U većine bolesnica simptomi su se povukli nakon prekida liječenja. U dijela bolesnica je nakon ponovnog uvođenja istog lijeka ili nekog drugog bisfosfonata došlo do ponovne pojave simptoma.

Netipični prijelomi femura

Kod liječenja bisfosfonatima prijavljeni su netipični suprohanterični prijelomi i prijelomi dijafize femura, poglavito u bolesnica koje su se dugotrajno liječile zbog osteoporoze. Ti poprečni ili kratki kosi prijelomi mogu nastati na bilo kojem mjestu duž femura, od neposredno ispod malog trohantera do neposredno iznad suprakondilarnog ureza. Ti prijelomi nastaju nakon minimalne ili nikakve traume, a neke bolesnice osjećaju bolove u natkoljenici ili preponama, koji su često povezani s radiološkim znakovima stres fraktura, više tjedana ili mjeseci prije nego što se razvije klinička slika potpunog prijeloma femura. Prijelomi su često bilateralni, stoga se mora napraviti pregled kontralateralnog femura u bolesnica liječenih bisfosfonatima koje imaju prijelom dijafize femura. Prijavljeno je i slabo cijeljenje takvih prijeloma. U bolesnice u koje se posumnja na netipičan prijelom femura treba razmotriti prekid liječenja bisfosfonatima dok se ne ocijeni njezino stanje, na temelju procjene individualne koristi i rizika.

Tijekom liječenja bisfosfonatima bolesnicama treba savjetovati da prijave svaku bol u natkoljenici, kuku ili preponama, a u svake bolesnice s takvim simptomima treba ispitati da li je došlo do nepotpunog prijeloma femura.

Netipični prijelomi drugih kostiju

Kod bolesnica koje se dugotrajno liječe prijavljeni su i netipični prijelomi drugih kostiju, kao što su ulna i tibia. Kao i kod netipičnih prijeloma femura, ti prijelomi nastaju nakon minimalne ili nikakve traume, a u nekih se bolesnica javlja prodromalna bol prije nego što se razvije klinička slika potpunog prijeloma. Prijelomi ulne mogu biti povezani s repetitivnim stresnim opterećenjem uslijed dugotrajne uporabe pomagala za hodanje.

Oštećenje funkcije bubrega

FOSAVANCE se ne preporučuje bolesnicama s oštećenjem funkcije bubrega u kojih je klirens kreatinina manji od 35 ml/min (vidjeti dio 4.2).

Metabolizam minerala i kostiju

Moraju se razmotriti i drugi uzroci osteoporoze osim nedostatka estrogena i starenja.

Prije početka liječenja lijekom FOSAVANCE mora se korigirati hipokalcijemija (vidjeti dio 4.3). Također se moraju učinkovito liječiti i drugi poremećaji koji utječu na metabolizam minerala (kao što su nedostatak vitamina D i hipoparatiroidizam) prije početka liječenja ovim lijekom. Količina vitamina D u lijeku FOSAVANCE nije primjerena za korekciju nedostatka vitamina D. U bolesnica s ovim stanjima se tijekom liječenja lijekom FOSAVANCE moraju pratiti koncentracija kalcija u serumu i simptomi hipokalcijemije.

Zbog pozitivnog učinka alendronata na porast minerala u kostima može doći do sniženja koncentracije kalcija i fosfata u serumu, osobito u bolesnica koje uzimaju glukokortikoide pa mogu imati smanjenu apsorpciju kalcija. Taj je pad obično malen i asimptomatski. Ipak, prijavljeni su i rijetki slučajevi simptomatske hipokalcijemije, od kojih su neki bili teški i obično su se javljali u bolesnica s predisponirajućim stanjima (npr. hipoparatiroidizam, nedostatak vitamina D i malapsorpcija kalcija) (vidjeti dio 4.8).

Kolekalciferol

U bolesnica čija je bolest povezana s nereguliranom hiperprodukcijom kalcitriola (npr. leukemija, limfom, sarkoidoza), vitamin D₃ može pojačati hiperkalcijemiju i/ili hiperkalciuriju. U tih se bolesnica mora pratiti koncentracija kalcija u serumu i mokraći.

U bolesnica s malapsorpcijom može doći do smanjenja apsorpcije vitamina D₃.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu i saharozu. Bolesnice s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjele uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Alendronat

Moguće je da će hrana i napici (uključujući mineralnu vodu), nadomjesci kalcija, antacidi i neki peroralni lijekovi, ako se uzmu istodobno s alendronatom, utjecati na njegovu apsorpciju. Zato bolesnice moraju pričekati najmanje 30 minuta nakon uzimanja alendronata prije nego što uzmu neki drugi peroralni lijek (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Budući da je primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) povezana s nadražajem gastrointestinalne sluznice, potreban je oprez tijekom istodobne primjene s alendronatom.

Kolekalciferol

Apsorpciju vitamina D mogu smanjiti olestra, mineralna ulja, orlistat i ionski izmjenjivači (npr. kolestiramin i kolestipol). Katabolizam vitamina D mogu povećati antikonvulzivi, cimetidin i tiazidi. Kod svake pojedine bolesnice treba razmotriti dodatnu primjenu nadomjestaka vitamina D.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

FOSAVANCE je namijenjen samo ženama u postmenopauzi i zbog toga se ne smije davati trudnicama ni dojiljama.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni alendronata u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost. U skotnih ženki štakora alendronat je uzrokovao otežan okot povezan s hipokalcijemijom (vidjeti dio 5.3). Ispitivanja na životinjama pokazala su hiperkalcijemiju i

reproduktivnu toksičnost kod primjene visokih doza vitamina D (vidjeti dio 5.3). FOSAVANCE se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se alendronat/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Kolekalciferol i neki njegovi aktivni metaboliti izlučuju se u majčino mlijeko. FOSAVANCE se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Bisfosfonati se ugrađuju u koštani matriks, odakle se postupno oslobađaju tijekom nekoliko godina. Količina bisfosfonata koja se ugrađuje u kosti odraslih osoba, pa tako i količina koja se može ponovno vratiti u sistemsku cirkulaciju, izravno ovisi o primijenjenoj dozi i duljini primjene bisfosfonata (vidjeti dio 5.2). Nema podatka o riziku za fetus u ljudi. Međutim, postoji teoretski rizik od oštećenja fetusa, pretežno oštećenja kostura, u žena koje zatrudne nakon liječenja bisfosfonatima. Nije ispitan učinak varijabli kao što su vrijeme od prestanka liječenja do začeća, vrsta primijenjenog bisfosfonata i put primjene (intravenska naspram peroralna primjena) na razvoj rizika.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

FOSAVANCE ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnice mogu razviti određene nuspojave (npr. zamagljen vid, omaglicu i jake bolove u kostima, mišićima ili zglobovima (vidjeti dio 4.8)) koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave su nuspojave u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta koje uključuju bol u abdomenu, dispepsiju, ulkus jednjaka, disfagiju, abdominalnu distenziju i regurgitaciju želučane kiseline (> 1%).

Tablični popis nuspojava

Niže navedene nuspojave prijavljene su u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja alendronata u promet.

Osim njih nisu bile prepoznate druge nuspojave vezane za kombinaciju alendronata i kolekalciferola.

Učestalost nuspojava definirana je kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	rijetko	reakcije preosjetljivosti uključujući urtikariju i angioedem
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	rijetko	simptomatska hipokalcijemija, često povezana s predisponirajućim stanjima [§]
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	često	glavobolja, omaglica [†]
	manje često	disgeuzija [†]
<i>Poremećaji oka</i>	manje često	upala oka (uveitis, skleritis ili episkleritis)
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	često	vrtočlavlavica [†]
	vrlo rijetko	osteonekroza vanjskog slušnog kanala (nuspojava skupine bisfosfonata)
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	često	bol u abdomenu, dispepsija, konstipacija, dijareja, flatulencija, ulkus jednjaka*, disfagija*, distenzija abdomena,

		regurgitacija želučane kiseline
	manje često	mučnina, povraćanje, gastritis, ezofagitis*, ezofagealne erozije*, melena†
	rijetko	ezofagealna striktura*, orofaringealni ulkus*, perforacije, ulkusi i krvarenja u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta§
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	alopecija†, pruritus†
	manje često	osip, eritem
	rijetko	osip s reakcijama preosjetljivosti na svjetlost, teške kožne reakcije uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu‡
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	bolovi u mišićno-koštanom sustavu (u kostima, mišićima ili zglobovima), koji su ponekad jaki†§
	često	oticanje zglobova†
	rijetko	osteonekroza čeljusti‡§, netipični subtrohanterični prijelomi i prijelomi dijafize femura (nuspojava bisfosfonata kao terapijske skupine)
	nepoznato	netipični prijelomi drugih kostiju
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	astenija†, periferni edem†
	manje često	prolazni simptomi kao što su odgovor akutne faze (mialgija, malaksalost i rijetko vrućica), tipično povezani s početkom liječenja†
§ Vidjeti dio 4.4 † Učestalost u kliničkim ispitivanjima bila je slična u skupini koja je uzimala lijek i u skupini koja je uzimala placebo *Vidjeti dijelove 4.2 i 4.4. ‡ Ova je nuspojava zabilježena praćenjem nakon stavljanja lijeka u promet. Na temelju podataka iz odgovarajućih kliničkih ispitivanja učestalost je procijenjena kao rijetka.		

Opis odabranih nuspojava

Netipični suptrohanterični prijelomi i prijelomi dijafize femura

Premda patofiziologija nije sa sigurnošću utvrđena, dokazi iz epidemioloških ispitivanja dosljedno ukazuju na povećan rizik od netipičnih suptrohanteričnih prijeloma i prijeloma dijafize femura pri dugotrajnom liječenju osteoporoze u postmenopauzi bisfosfonatima, osobito ako se oni primjenjuju dulje od tri do pet godina. Apsolutan rizik od netipičnih suptrohanteričnih prijeloma i prijeloma dijafize dugih kostiju (nuspojava bisfosfonata kao terapijske skupine) s obzirom na učestalost i dalje spada pod kategoriju „rijetko“.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Alendronat

Simptomi

Predožiranje nakon peroralne primjene može uzrokovati hipokalcijemiju, hipofosfatemiju i nuspojave u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta kao što su nadraženi želudac, žgaravica, ezofagitis, gastritis ili ulkus.

Liječenje

Nisu raspoloživi specifični podaci o liječenju predožiranja alendronatom. Dođe li do predožiranja FOSAVANCE tabletama, bolesnici se moraju dati mlijeko ili antacidi kako bi vezali alendronat. Zbog rizika od nadražaja jednjaka ne smije se izazivati povraćanje i bolesnica mora ostati u uspravnom položaju.

Kolekalciferol

U kroničnoj primjeni u zdravih odraslih osoba pri dozama nižim od 10 000 IU na dan nisu zabilježeni toksični učinci vitamina D. U kliničkom ispitivanju provedenom u zdravih odraslih osoba primjena vitamina D₃ u dozi od 4000 IU na dan tijekom najdulje pet mjeseci nije bila povezana s hiperkalciurijom ni hiperkalcijemijom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati, kombinacije, ATK oznaka: M05BB03

Mehanizam djelovanja

Alendronat

Natrijev alendronat je bisfosfonat koji inhibira resorpciju kosti posredovanu osteoklastima, bez izravnog utjecaja na formiranje kosti. Neklinička su ispitivanja pokazala da se alendronat veže ponajprije na mjesta aktivne resorpcije kostiju. Inhibirana je aktivnost osteoklasta, bez učinka na nakupljanje osteoklasta ili njihovo vezanje za kost. Kost koja se formira tijekom liječenja alendronatom normalne je kakvoće.

Kolekalciferol (vitamin D₃)

Vitamin D₃ stvara se u koži pretvorbom 7-dehidrokolesterola u vitamin D₃ nakon izlaganja ultraljubičastoj svjetlosti. Kad je izlaganje sunčevoj svjetlosti nedovoljno, neophodan je unos vitamina D₃ hranom. Vitamin D₃ se u jetri pretvara u 25-hidroksivitamin D₃ i pohranjuje dok se ne ukaže potreba za njim. Pretvorba u aktivni hormon 1,25-dihidroksivitamin D₃ (kalcitriol), koji mobilizira kalcij, odvija se u bubrezima i precizno je regulirana. Osnovni način na koji djeluje 1,25-dihidroksivitamin D₃ jest povećavanje apsorpcije kalcija i fosfata iz crijeva, reguliranje koncentracije kalcija u serumu, izlučivanje kalcija i fosfata bubrezima, formiranje i resorpcija kostiju.

Vitamin D₃ potreban je za normalno stvaranje kostiju. Nedostatak vitamina D javlja se kada su i izlaganje sunčevoj svjetlosti i njegov unos hranom nedovoljni. Nedostatak je povezan s negativnim balansom kalcija, gubitkom kosti i povećanim rizikom od prijeloma kostiju. U teškim slučajevima zbog nedostatka vitamina D dolazi do sekundarnoga hiperparatiroidizma, hipofosfatemije, slabljenja proksimalnih mišića i osteomalacije, čime se još više povećava rizik od padova i prijeloma kostiju u osoba s osteoporozom. Dodatni unos vitamina D smanjuje ove rizike kao i njihove posljedice.

Osteoporoza se definira kao mineralna gustoća kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD) kralježnice ili kuka koja je za 2,5 standardne devijacije manja od srednje vrijednosti u zdrave mlade populacije, ili kao prethodni prijelom zbog krhkosti kosti, bez obzira na mineralnu gustoću kostiju.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanja lijeka FOSAVANCE

Učink na niže doze lijeka FOSAVANCE (alendronat 70 mg/vitamin D₃ 2800 IU) na razine vitamina D dokazan je u multinacionalnom ispitivanju u trajanju od 15 tjedana koje je obuhvatilo 682 žene u postmenopauzi s osteoporozom (početne vrijednosti 25-hidroksivitamina D u serumu: srednja vrijednost 56 nmol/l [22,3 ng/ml]; raspon 22,5-225 nmol/l [9-90 ng/ml]). Bolesnice su jedanput na tjedan primale FOSAVANCE u nižoj dozi (70 mg/2800 IU) (n=350) ili FOSAMAX (alendronat) u dozi od 70 mg (n=332); dodatni nadomjestak vitamina D bio je zabranjen. Nakon 15 tjedana liječenja, srednje vrijednosti 25-hidroksivitamina D u serumu bile su značajno više (26%) u skupini koja je primala FOSAVANCE (70 mg/2800 IU) (56 nmol/l [23 ng/ml]) u odnosu na skupinu koja je primala samo alendronat (46 nmol/l [18,2 ng/ml]). Do 15. tjedna postotak bolesnica s nedostatkom vitamina D (25-hidroksivitamin D < 37,5 nmol/l [< 15 ng/ml] u serumu) u skupini koja je primala FOSAVANCE (70 mg/2800 IU) značajno je smanjen za 62,5%, naspram skupine koja je primala samo alendronat (12% naspram 32%). Postotak ispitanica s manjkom vitamina D (25-hidroksivitamin D < 22,5 nmol/l [< 9 ng/ml] u serumu) značajno je smanjen za 92% u skupini koja je primala FOSAVANCE (70 mg/2800 IU) naspram skupine koja je primala samo alendronat (1% naspram 13%). U ovom su ispitivanju srednje vrijednosti 25-hidroksivitamina D u bolesnica s početnim nedostatkom vitamina D (25-hidroksivitamin D, 22,5 do 37,5 nmol/l [9 do < 15 ng/ml]) liječenih FOSAVANCE tabletama (70 mg/2800 IU) (n=75) porasle s početnih 30 nmol/l (12,1 ng/ml) na 40 nmol/l (15,9 ng/ml) u 15. tjednu, dok su u skupini koja je primala samo alendronat one u 15. tjednu pale s početnih 30 nmol/l (12,0 ng/ml) na 26 nmol/l (10,4 ng/ml) (n=70). Dvije se skupine nisu razlikovale u srednjim vrijednostima koncentracije kalcija i fosfata u serumu niti 24-satnog kalcija u urinu.

U 24-tjednom nastavku ispitivanja koje je uključilo 619 žena u postmenopauzi s osteoporozom dokazan je učinak niže doze lijeka FOSAVANCE (alendronat 70 mg/vitamin D₃ 2800 IU) uz dodatak 2800 IU vitamina D₃, što čini ukupno 5600 IU (količina vitamina D₃ u višoj dozi lijeka FOSAVANCE) jedanput na tjedan. Bolesnice u skupini Vitamin D₃ 2800 uzimale su FOSAVANCE (70 mg/2800 IU) (n=299) jedanput na tjedan, dok su bolesnice u skupini Vitamin D₃ 5600 uzimale FOSAVANCE (70 mg/2800 IU) uz dodatak 2800 IU vitamina D₃ (n=309) jedanput na tjedan; bio je dopušten dodatni nadomjestak vitamina D. Nakon 24 tjedna liječenja, srednje vrijednosti razina 25-hidroksivitamina D u serumu bile su značajno više u skupini Vitamin D₃ 5600 (69 nmol/l [27,6 ng/ml]) nego u skupini Vitamin D₃ 2800 (64 nmol/l [25,5 ng/ml]). Tijekom 24-tjednog nastavka ispitivanja postotak bolesnica s nedostatkom vitamina D bio je 5,4% u skupini Vitamin D₃ 2800 u odnosu na 3,2% u skupini Vitamin D₃ 5600. Postotak bolesnica s nedostatkom vitamina D bio je 0,3% u skupini Vitamin D₃ 2800 u usporedbi s 0% u skupini Vitamin D₃ 5600. Dvije se liječene skupine nisu razlikovale u srednjim vrijednostima koncentracije kalcija i fosfata u serumu niti 24-satnog kalcija u urinu. Do kraja 24-tjednog nastavka ispitivanja, postotak bolesnica s hiperkalciurijom nije se statistički značajno razlikovao između liječenih skupina.

Ispitivanja alendronata

U jednogodišnjem multicentričnom ispitivanju provedenom u žena u postmenopauzi s osteoporozom dokazana je terapijska istovrijednost alendronata u dozi od 70 mg jedanput na tjedan (n=519) i alendronata u dozi od 10 mg jedanput na dan (n=370). Prosječan porast BMD-a u lumbalnom dijelu kralježnice s obzirom na početne vrijednosti nakon godine dana ispitivanja iznosio je 5,1% (95% CI: 4,8, 5,4%) u skupini koja je primala tjednu dozu alendronata od 70 mg, odnosno 5,4% (95% CI: 5,0, 5,8%) u skupini koja je primala dnevnu dozu alendronata od 10 mg. Prosječan porast BMD-a u skupini koja je primala 70 mg jedanput na tjedan iznosio je 2,3% za vrat bedrene kosti i 2,9% za kuk, a u skupini koja je primala 10 mg jedanput na dan 2,9% za vrat bedrene kosti i 3,1% za kuk. Dvije ispitivane skupine imale su sličan rast mineralne gustoće kostiju i na drugim dijelovima skeleta.

U dva rana istovjetna ispitivanja djelotvornosti (n=994), kao i u ispitivanju pod nazivom Fracture Intervention Trial (FIT: n=6459) ispitivalo se djelovanje alendronata na koštanu masu i incidenciju prijeloma u žena u postmenopauzi.

U ranim je ispitivanjima djelotvornosti nakon tri godine u skupini koja je primala alendronat u dozi od 10 mg na dan srednji BMD bio veći za 8,8% za kralježnicu, 5,9% za vrat bedrene kosti i 7,8% za

trohanter u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Ukupni BMD svih kostiju također je bio značajno veći. Udio ispitanica s jednostrukim ili višestrukim prijelomom kralježnice bio je manji za 48% u skupini liječenoj alendronatom s obzirom na placebo (alendronat 3,2% naspram placebo 6,2%). U dvogodišnjem nastavku tih ispitivanja BMD kralježnice i trohantera nastavio je rasti, dok su njegove vrijednosti za vrat bedrene kosti i cijeloga tijela ostale očuvane.

FIT ispitivanje sastojalo se od dva placebo kontrolirana ispitivanja u kojima je alendronat primjenjivan kao dnevna terapija (5 mg na dan u trajanju od dvije godine i 10 mg na dan u trajanju od još jedne ili dvije dodatne godine):

- FIT 1: trogodišnje ispitivanje koje je uključilo 2027 bolesnica koje su pri uključivanju u ispitivanje imale najmanje jedan prethodni prijelom kralješka (kompresivni). U tom je ispitivanju dnevna doza alendronata smanjila incidenciju ≥ 1 novog prijeloma kralježaka za 47% (alendronat 7,9% naspram placebo 15,0%). Osim toga statistički je značajno smanjena incidencija prijeloma kuka (1,1% naspram 2,2%, smanjenje od 51%);
- FIT 2: četverogodišnje ispitivanje koje je uključilo 4432 bolesnice sa smanjenom koštanom masom, ali bez prethodnih prijeloma kralježaka pri uključivanju u ispitivanje. U ovom je ispitivanju zabilježena značajna razlika u podskupini žena s osteoporozom (37% globalne populacije prema prethodno navedenoj definiciji osteoporoze) u incidenciji prijeloma kuka (alendronat 1,0% naspram placebo 2,2%, smanjenje od 56%) te u incidenciji ≥ 1 prijeloma kralježaka (2,9% naspram 5,8%, smanjenje od 50%).

Nalazi laboratorijskih pretraga

U kliničkim je ispitivanjima uočeno asimptomatsko, blago i prolazno sniženje serumskog kalcija u približno 18% i fosfata u približno 10% bolesnica koje su uzimale alendronat u dozi od 10 mg na dan, naspram 12%, odnosno 3% u bolesnica koje su primale placebo. Incidencije sniženja serumskog kalcija na $< 8,0$ mg/dl (2,0 mmol/l) i serumskog fosfata na $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) bile su slične u obje ispitivane skupine.

Pedijatrijska populacija

Natrijev alendronat je ispitivan u malobrojnih bolesnika mlađih od 18 godina s *osteogenesis imperfecta*. Rezultati nisu dostatni da opravdaju primjenu natrijevog alendronata u pedijatrijskih bolesnika s *osteogenesis imperfecta*.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Alendronat

Apsorpcija

U usporedbi s intravenskom referentnom dozom, prosječna bioraspoloživost u žena nakon peroralne primjene alendronata ujutro natašte dva sata prije standardiziranog doručka u dozama od 5 mg do 70 mg bila je 0,64%. Bioraspoloživost se na sličan način smanjivala na približno 0,46% kada se alendronat uzimao jedan sat, odnosno na 0,39% kada se uzimao pola sata prije standardiziranog doručka. U ispitivanjima liječenja osteoporoze alendronat je bio učinkovit kada se primjenjivao najmanje 30 minuta prije uzimanja prvog dnevnog obroka ili napitka.

Alendronat sadržan u kombiniranoj FOSAVANCE (70 mg/2800 IU) tableti i kombiniranoj FOSAVANCE (70 mg/5600 IU) tableti bioekvivalentan je alendronatu u tableti od 70 mg.

Bioraspoloživost je bila zanemariva kad se alendronat uzimao sa standardiziranim doručkom ili do dva sata nakon njega. Istodobna primjena alendronata s kavom ili sokom od naranče smanjuje njegovu bioraspoloživost za oko 60%.

U zdravih osoba peroralno primijenjeni prednizolon (20 mg tri puta na dan tijekom pet dana) nije uzrokovao klinički značajne promjene bioraspoloživosti alendronata nakon peroralne primjene (prosječni porast u rasponu od 20% do 44%).

Distribucija

Istraživanja na štakorima pokazala su da se alendronat nakon intravenske primjene u dozi od 1 mg/kg privremeno raspodjeljuje u meka tkiva, a onda naglo preraspodjeljuje u kost ili eliminira mokraćom. Prosječan volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže, ne uključujući kosti, u ljudi iznosi najmanje 28 litara. Koncentracija alendronata u plazmi nakon peroralne primjene terapijskih doza (< 5 ng/ml) preniska je za analitičko dokazivanje. Približno 78% doze veže se za proteine u ljudskoj plazmi.

Biotransformacija

Nema dokaza da se alendronat metabolizira u životinja niti u ljudi.

Eliminacija

Nakon primjene jedne intravenske doze [¹⁴C]-alendronata, približno 50% radioaktivnosti eliminira se mokraćom tijekom 72 sata, dok je u fecesu ustanovljeno malo ili ništa radioaktivnosti. Nakon primjene jedne intravenske doze od 10 mg bubrežni klirens alendronata iznosio je 71 ml/min, a sistemski klirens nije prelazio 200 ml/min. Koncentracija u plazmi pala je za više od 95% unutar 6 sati nakon intravenske primjene. Procjenjuje se da je u čovjeka terminalni poluvijek alendronata dulji od 10 godina, što odražava njegovo otpuštanje iz skeleta. Alendronat se u štakora ne eliminira kiselinim ni baznim transportnim sustavom bubrega, pa se stoga ne očekuje da bi alendronat u čovjeka interferirao s eliminacijom drugih lijekova koji se eliminiraju putem tog sustava.

Kolekalciferol

Apsorpcija

Prosječna površina ispod krivulje koncentracija u serumu : vrijeme ($AUC_{0-120 \text{ hrs}}$) za vitamin D₃ u zdravih je odraslih ispitanika (oba spola) nakon primjene FOSAVANCE 70 mg/2800 IU tableta ujutro natašte i dva sata prije obroka (bez prilagodbe za endogene razine vitamina D₃) iznosila 296,4 ng•hr/ml. Prosječna najviša koncentracija (C_{max}) vitamina D₃ u serumu iznosila je 5,9 ng/ml, dok je medijan vremena potrebnog za njezino postizanje (T_{max}) bio 12 sati. Bioraspoloživost 2800 IU vitamina D₃ u lijeku FOSAVANCE slična je onoj kod primjene 2800 IU samog vitamina D₃.

Prosječna površina ispod krivulje koncentracija u serumu: vrijeme ($AUC_{0-80 \text{ hrs}}$) za vitamin D₃ u zdravih je odraslih ispitanika (oba spola) nakon primjene FOSAVANCE 70 mg/5600 IU tableta ujutro natašte i dva sata prije obroka (bez prilagodbe za endogene razine vitamina D₃) iznosila 490,2 ng•hr/ml. Prosječna najviša koncentracija (C_{max}) vitamina D₃ u serumu iznosila je 12,2 ng/ml, dok je medijan vremena potrebnog za njezino postizanje (T_{max}) bio 10,6 sati. Bioraspoloživost 5600 IU vitamina D₃ u lijeku FOSAVANCE slična je onoj kod primjene 5600 IU samog vitamina D₃.

Distribucija

Vitamin D₃ nakon apsorpcije ulazi u krv u sastavu hilomikrona. Vitamin D₃ brzo se raspodjeljuje, većinom u jetru, gdje se metabolizira do 25-hidroksivitamina D₃, oblika u kojemu se najčešće pohranjuje. Manje se količine raspodjeljuju u masno i mišićno tkivo i na tim mjestima pohranjuju kao vitamin D₃, koji se odatle kasnije otpušta u krvotok. Cirkulirajući vitamin D₃ veže se za protein koji vezuje vitamin D.

Biotransformacija

Vitamin D₃ se u jetri brzo metabolizira hidroksilacijom u 25-hidroksivitamin D₃, a nakon toga se u bubrezima metabolizira u 1,25-dihidroksivitamin D₃, koji je biološki aktivan oblik. Prije eliminacije dolazi do daljnje hidroksilacije. Manji udio vitamina D₃ prije eliminacije podliježe glukuronidaciji.

Eliminacija

Nakon primjene radioaktivnog vitamina D₃ u zdravih ispitanika, prosječna je eliminacija radioaktivnosti mokraćom nakon 48 sati iznosilo 2,4%, dok je prosječna eliminacija fecesom nakon 4 dana bila 4,9%. U oba je slučaja radioaktivni materijal gotovo isključivo bio eliminiran u obliku metabolita osnovnog spoja. Prosječan poluvijek vitamina D₃ u serumu nakon peroralne primjene lijeka FOSAVANCE (70 mg/2800 IU) iznosi približno 24 sata.

Oštećenje funkcije bubrega

Neklinička su ispitivanja pokazala da se alendronat koji se nije odložio u kosti brzo eliminira mokraćom. U životinja nije utvrđeno da dolazi do zasićenja pohrane u kosti nakon dugotrajne primjene kumulativnih intravenskih doza do 35 mg/kg. Iako ne postoje klinički podaci, izgledno je da će, kao i u životinja, eliminacija alendronata putem bubrega biti smanjena u ljudi s oštećenom funkcijom bubrega. Stoga se može očekivati donekle povećano nakupljanje lijeka u kostima u bolesnica s oštećenom bubrežnom funkcijom (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena neklinička ispitivanja kombinacije alendronata i kolekalciferola.

Alendronat

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Istraživanja na štakorima ukazala su na vezu između liječenja alendronatom tijekom skotnosti i otežanog okota ženki povezanog s hipokalcijemijom. Istraživanja su također ukazala na povećanu incidenciju nepotpune osifikacije fetusa ženki štakora koje su primale visoke doze lijeka. Nije poznato značenje tih saznanja za ljude.

Kolekalciferol

Reproduktivna toksičnost opažena je u istraživanjima na životinjama koje su primale doze daleko više od terapijskoga raspona za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

mikrokristalična celuloza (E460)
laktoza, bezvodna
trigliceridi srednje duljine lanca
želatina
umrežena karmelozanatrij
saharoza
koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat (E572)
butilhidroksitoluen (E321)
modificirani škrob (kukuruzni)
natrijev aluminijski silikat (E554)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage i svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

FOSAVANCE 70 mg/2800 IU tablete

Aluminij/aluminij blisteri u kutijama sa 2, 4, 6 ili 12 tableta.

FOSAVANCE 70 mg/5600 IU tablete

Aluminij/aluminij blisteri u kutijama sa 2, 4 ili 12 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

FOSAVANCE 70 mg/2800 IU tablete

EU/1/05/310/001 – 2 tablete

EU/1/05/310/002 – 4 tablete

EU/1/05/310/003 – 6 tableta

EU/1/05/310/004 – 12 tableta

FOSAVANCE 70 mg/5600 IU tablete

EU/1/05/310/006 – 2 tablete

EU/1/05/310/007 – 4 tablete

EU/1/05/310/008 – 12 tableta

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. kolovoza 2005.

Datum posljednje obnove odobrenja: 24. travnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN, Haarlem
Nizozemska

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA FOSAVANCE 70 mg/2800 IU****1. NAZIV LIJEKA**

FOSAVANCE 70 mg/2800 IU tablete
alendronatna kiselina/kolekalciferol

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 70 mg alendronatne kiseline (u obliku natrijevog trihidrata) i 70 mikrograma (2800 IU) kolekalciferola (vitamina D₃).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: laktozu i saharozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

2 tablete
4 tablete
6 tableta
12 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Jedanput na tjedan.
Za primjenu kroz usta.

Uzmite jednu tabletu jedanput na tjedan

Označite dan u tjednu koji najviše odgovara Vašim uobičajenim aktivnostima:

PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB
NED

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage i svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

FOSAVANCE
70 mg
2800 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA FOSAVANCE 70 mg/2800 IU

1. NAZIV LIJEKA

FOSAVANCE 70 mg/2800 IU tablete
alendronatna kiselina/kolekalciferol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Organon

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA ZA FOSAVANCE 70 mg/5600 IU**

1. NAZIV LIJEKA

FOSAVANCE 70 mg/5600 IU tablete
alendronatna kiselina/kolekalciferol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 70 mg alendronatne kiseline (u obliku natrijevog trihidrata) i 140 mikrograma (5600 IU) kolekalciferola (vitamina D₃).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: laktozu i saharozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

2 tablete
4 tablete
12 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Jedanput na tjedan.
Za primjenu kroz usta.

Uzmite jednu tabletu jedanput na tjedan

Označite dan u tjednu koji najviše odgovara Vašim uobičajenim aktivnostima:

PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB
NED

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage i svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

FOSAVANCE
70 mg
5600 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA FOSAVANCE 70 mg/5600 IU

1. NAZIV LIJEKA

FOSAVANCE 70 mg/5600 IU tablete
alendronatna kiselina/kolekalciferol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Organon

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU (KUTIJA)

Kartica s uputama

Važne informacije

Kako uzimati FOSAVANCE tablete

- 1. Uzmite jednu tabletu jedanput na tjedan.**
- 2. Odaberite dan u tjednu koji najviše odgovara Vašim uobičajenim aktivnostima.** Toga dana neposredno nakon ustajanja, a prije uzimanja bilo kakve hrane, napitka ili drugog lijeka progutajte jednu **FOSAVANCE** tabletu (tableturu nemojte drobiti, žvakati niti dopustiti da se otopi u ustima) s punom čašom obične vode (ne mineralne vode).
- 3. Nastavite s jutarnjim aktivnostima.** Možete sjediti, stajati ili hodati - samo ostanite u potpuno uspravnom položaju. Nemojte leći, jesti, piti niti uzimati druge lijekove najmanje 30 minuta. Nemojte leći dok ne pojedete svoj prvi dnevni obrok.
- 4. Upamtite, uzmite FOSAVANCE jedanput** na tjedan na isti odabrani dan, onoliko dugo koliko Vam je liječnik propisao.

Ako propustite uzeti dozu, uzmite samo jednu **FOSAVANCE** tabletu sljedećeg jutra nakon što se sjetite. *Nemojte uzeti dvije tablete u istom danu.* Nastavite uzimati jednu tabletu jedanput na tjedan, prema uobičajenom rasporedu, na odabrani dan.

Važne dodatne informacije o tome kako uzimati **FOSAVANCE** navedene su u Uputi o lijeku. Pažljivo je pročitajte.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnicu

FOSAVANCE 70 mg/2800 IU tablete

FOSAVANCE 70 mg/5600 IU tablete

alendronatna kiselina/kolekalciferol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Prije nego počnete uzimati ovaj lijek, posebno je važno da razumijete upute u dijelu 3.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je FOSAVANCE i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati FOSAVANCE
3. Kako uzimati FOSAVANCE
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati FOSAVANCE
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je FOSAVANCE i za što se koristi

Što je FOSAVANCE?

FOSAVANCE je tableta koja sadrži dvije djelatne tvari, alendronatnu kiselinu (koja se često naziva alendronat) i kolekalciferol, poznat kao vitamin D₃.

Što je alendronat?

Alendronat pripada skupini nehormonskih lijekova koji se zovu bisfosfonati. Alendronat sprečava gubitak koštane mase do kojega dolazi u žena nakon menopauze, pomaže ponovnu izgradnju kosti i smanjuje rizik od prijeloma kralježnice i kuka.

Što je vitamin D?

Vitamin D je esencijalna hranjiva tvar (nutrijens) nužna za apsorpciju kalcija i zdrave kosti. Tijelo može apsorbirati dovoljno kalcija iz hrane samo uz dovoljne količine vitamina D. Vrlo malo namirnica sadrži vitamin D. Glavni izvor vitamina D je izlaganje sunčevom svjetlu ljeti, nakon čega se u koži stvara vitamin D. Kako starimo, u našoj se koži stvara sve manje vitamina D. Nedostatak vitamina D može uzrokovati gubitak koštane mase i osteoporoze. Značajan nedostatak vitamina D može uzrokovati slabost mišića, a time i padove, čime se povećava i rizik od prijeloma kostiju.

Za što se koristi FOSAVANCE?

Liječnik Vam je propisao FOSAVANCE za liječenje osteoporoze i zato što imate rizik od nedostatka vitamina D. On smanjuje rizik od prijeloma kralježnice i kuka u žena nakon menopauze.

Što je osteoporoza?

Osteoporoza je smanjenje gustoće i slabljenje kostiju. Uobičajena je u žena nakon menopauze. U menopauzi jajnici prestaju stvarati ženski spolni hormon estrogen, koji pridonosi održanju zdrava skeleta u žena. Posljedica toga je gubitak koštane mase i slabljenje kostiju. Žene u kojih menopauza nastupi ranije imaju veći rizik od razvoja osteoporoze.

U početku osteoporoza obično nema simptoma. No, ako se ne liječi, može uzrokovati prijelome kostiju. Iako su obično bolni, prijelomi kralježaka mogu proći i nezapaženo, sve dok ne uzrokuju

gubitak visine. Do prijeloma može doći pri obavljanju uobičajenih, svakodnevnih aktivnosti, kao što je podizanje nekog tereta ili uslijed manjih ozljeda koje obično ne bi završile prijelomom zdrave kosti. Najčešća mjesta prijeloma su kuk, kralježnica ili ručni zglob, a uz bol se kao posljedica mogu pojaviti i teži problemi kao što su pogrbljeno držanje (grbavost) i gubitak pokretljivosti.

Kako se osteoporoza može liječiti?

Uz to što Vam je propisao FOSAVANCE, liječnik Vam može predložiti promjene nekih životnih navika koje mogu poboljšati Vaše stanje, kao što su:

<i>Prestanak pušenja</i>	Čini se da pušenje ubrzava gubitak koštane mase, stoga može povećati rizik od prijeloma.
<i>Tjelovježba</i>	Kao i mišićima, i kostima je potrebna tjelovježba kako bi ostale zdrave i čvrste. Posavjetujte se sa svojim liječnikom prije nego počnete s tjelovježbom.
<i>Uravnotežena prehrana</i>	Liječnik Vas može savjetovati o pravilnoj prehrani te o tome trebate li uzimati dodatke prehrani.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati FOSAVANCE

Nemojte uzimati FOSAVANCE

- ako ste alergični na alendronatnu kiselinu, kolekalciferol ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.),
- ako imate tegobe s jednjakom (cijev koja spaja usta sa želucem) poput suženja jednjaka ili otežanog gutanja,
- ako ne možete uspravno stajati ili sjediti najmanje 30 minuta,
- ako Vam je liječnik rekao da imate nizak kalcij u krvi.

Smatrate li da se nešto od spomenutoga odnosi na Vas, nemojte uzeti tablete. Najprije razgovarajte s liječnikom i pridržavajte se dobivenih uputa.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete FOSAVANCE ako:

- imate tegobe s bubrežima,
- imate ili ste nedavno imali problema s gutanjem ili probavom,
- Vam je liječnik rekao da imate Barretov jednjak (stanje koje nastaje zbog promjena na stanicama donjeg dijela jednjaka),
- Vam je rečeno da imate poteškoća s apsorpcijom minerala u želucu ili crijevima (malapsorpcijski sindrom),
- imate loše zdravlje zuba, bolest zubnog mesa, ako planirate vađenje zuba ili nemate odgovarajuću stomatološku zaštitu,
- bolujete od raka,
- primate kemoterapiju ili idete na zračenje,
- uzimate inhibitore angiogeneze (npr. bevacizumab ili talidomid), koji se koriste za liječenje raka,
- uzimate kortikosteroide (npr. prednizon ili deksametazon), koji se koriste za liječenje bolesti kao što su astma, reumatoidni artritis i teške alergije,
- pušite ili ste pušili (pušenje može povećati rizik od stomatoloških problema).

Liječnik će Vam možda savjetovati da obavite kontrolu kod stomatologa prije nego počnete uzimati FOSAVANCE.

Tijekom liječenja lijekom FOSAVANCE važno je održavati dobru higijenu usne šupljine. Tijekom liječenja morate redovito posjećivati stomatologa i morate obavijestiti svog liječnika ili stomatologa primijetite li bilo kakve tegobe s ustima ili zubima kao što su pomičnost zuba, bol ili oticanje.

Mogu se pojaviti nadražaj, upala ili vriedovi (čirevi) na jednjaku (cijev koja spaja usta sa želucem), često sa simptomima boli u prsištu, žgaravice ili otežanog ili bolnog gutanja, posebno u bolesnica koje FOSAVANCE tabletu ne popiju s punom čašom vode i/ili u onih koje legnu ne pričekavši da prođe 30 minuta od uzimanja lijeka. Spomenute se nuspojave mogu pogoršati nastave li bolesnice uzimati FOSAVANCE i nakon pojave opisanih simptoma.

Djeca i adolescenti

FOSAVANCE se ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina.

Drugi lijekovi i FOSAVANCE

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Uzmete li FOSAVANCE istodobno s nadomjescima kalcija, antacidima i nekim lijekovima koji se uzimaju kroz usta, oni će vjerojatno utjecati na njegovu apsorpciju. Stoga je važno da se pridržavate uputa navedenih u dijelu 3. i da pričekate najmanje 30 minuta prije uzimanja bilo kojeg drugog peroralnog lijeka ili nadomjestaka.

Neki lijekovi za ublažavanje reumatizma ili dugotrajnih bolova koji se zovu nesteroidni protuupalni lijekovi (primjerice acetilsalicilatna kiselina ili ibuprofen) mogu izazvati probavne tegobe. Stoga je potreban oprez kada se ti lijekovi uzimaju istodobno s lijekom FOSAVANCE.

Moguće je da neki lijekovi ili dodaci prehrani, uključujući umjetne zamjenske masti, mineralna ulja, lijekove za smanjenje tjelesne težine, orlistat te lijekove za snižavanje kolesterola kolestiramin i kolestipol, mogu spriječiti da vitamin D koji je sadržan u lijeku FOSAVANCE uđe u Vaše tijelo. Lijekovi za liječenje napadaja (poput fenitoina ili fenobarbitala) mogu smanjiti učinkovitost vitamina D. U pojedinačnim se slučajevima može razmotriti uzimanje dodatne količine vitamina D.

FOSAVANCE s hranom i pićem

Moguće je da će hrana i piće (uključujući mineralnu vodu) smanjiti djelotvornost lijeka FOSAVANCE ako se uzmu u isto vrijeme kad i lijek. Stoga je važno da se pridržavate uputa navedenih u dijelu 3. Morate pričekati najmanje 30 minuta prije nego uzmete bilo kakvu hranu ili piće, osim vode.

Trudnoća i dojenje

FOSAVANCE je namijenjen isključivo ženama u postmenopauzi. Ne smijete uzimati FOSAVANCE ako ste trudni, mislite da ste trudni ili dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

Prijavljene su nuspojave na FOSAVANCE (npr. zamagljen vid, omaglica i jaki bolovi u kostima, mišićima ili zglobovima) koje mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima (pogledajte dio 4.). Primijetite li neke od ovih nuspojava, ne smijete upravljati vozilima sve dok se ne budete osjećali bolje.

FOSAVANCE sadrži laktozu i saharozu.

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

FOSAVANCE sadrži natrij.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati FOSAVANCE

Uvijek uzmite FOSAVANCE točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uzmite jednu FOSAVANCE tabletu jedanput na tjedan.

Pažljivo se pridržavajte navedenih uputa.

- 1) Odaberite dan u tjednu koji najviše odgovara Vašim uobičajenim aktivnostima. Svakoga tjedna, u odabrani dan, uzmite jednu FOSAVANCE tabletu.

Vrlo je važno pridržavati se uputa navedenih pod 2), 3), 4) i 5) kako bi FOSAVANCE tableta brzo stigla do želuca i kako bi se smanjila vjerojatnost da će nadražiti jednjak (jednjak je cijev koja spaja usta sa želucom).

- 2) Ujutro, nakon ustajanja i prije prvog dnevnog obroka, napitka ili drugog lijeka progutajte cijelu FOSAVANCE tabletu s punom čašom obične vode (ne mineralne vode) (najmanje 200 ml) kako bi se FOSAVANCE pravilno apsorbirao.
 - Nemojte uzimati lijek s mineralnom vodom (gaziranom ili negaziranom).
 - Nemojte uzimati lijek s kavom niti čajem.
 - Nemojte uzimati lijek sa sokom niti mlijekom.

Nemojte drobiti ni žvakati tabletu niti dopustiti da se rastopi u ustima jer mogu nastati vrijedovi u ustima.

- 3) Nakon što progutate tabletu, najmanje 30 minuta nemojte leći - ostanite u potpuno uspravnom položaju (možete sjediti, stajati ili hodati). Nemojte leći dok ne pojedete svoj prvi dnevni obrok.
- 4) Nemojte uzimati FOSAVANCE navečer prije spavanja niti ujutro prije ustajanja.
- 5) Prestanite uzimati FOSAVANCE i obratite se svom liječniku ako osjetite teškoće ili bol pri gutanju, bol u prsištu, žgaravicu ili pogoršanje žgaravice.
- 6) Nakon što progutate FOSAVANCE tabletu, najmanje 30 minuta nemojte jesti, piti niti uzimati druge lijekove, uključujući antacide (lijekove za sniženje želučane kiseline), nadomjeske kalcija i vitamine. FOSAVANCE je djelotvoran samo kada se uzima na prazan želudac.

Ako uzmete više FOSAVANCE tableta nego što ste trebali

Ako greškom uzmete previše tableta, popijte punu čašu mlijeka i odmah se obratite liječniku. Nemojte izazivati povraćanje i nemojte leći.

Ako ste zaboravili uzeti FOSAVANCE

Ako propustite uzeti dozu, jednostavno uzmite jednu tabletu sljedećeg jutra. *Nemojte uzeti dvije tablete u istom danu.* Nastavite uzimati jednu tabletu jedanput na tjedan, prema uobičajenom rasporedu, u odabrani dan.

Ako prestanete uzimati FOSAVANCE

Važno je da uzimate FOSAVANCE sve dok Vam ga liječnik propisuje. Budući da nije poznato koliko dugo trebate uzimati FOSAVANCE, povremeno biste sa svojim liječnikom trebali razgovarati o potrebi nastavka liječenja ovim lijekom kako biste utvrdili je li FOSAVANCE i dalje dobar lijek za Vas.

Kartica s uputama priložena je u kutiji lijeka FOSAVANCE. Ona sadrži važne informacije koje će Vas podsjetiti kako pravilno uzimati FOSAVANCE.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se javite liječniku ako primijetite neku od sljedećih nuspojava koje mogu biti ozbiljne i zbog kojih Vam može biti potrebno hitno liječenje:

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- žgaravica; otežano gutanje; bolno gutanje; vrijedovi (čirevi) na jednjaku (cijevi koja spaja usta sa želucem) koji mogu uzrokovati bol u prsištu, žgaravicu ili otežano ili bolno gutanje.

Rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- alergijske reakcije kao što su koprivnjača, oticanje lica, usana, jezika i/ili grla, koje može uzrokovati otežano disanje ili gutanje, teške kožne reakcije,
- bol u ustima i/ili čeljusti, oticanje ili rane u ustima, utrnulost ili osjećaj težine u čeljusti ili pomičnost zuba. Ovo mogu biti znakovi oštećenja kosti čeljusti (osteonekroze) koje je općenito povezano sa sporijim zacjeljivanjem i infekcijom, često nakon vađenja zuba. Primijetite li ove simptome, obratite se svom liječniku i stomatologu.
- rijetko može doći do neuobičajenog prijeloma bedrene kosti, osobito u bolesnika koje se dugotrajno liječe zbog osteroporozе. Obavijestite svog liječnika ako osjetite bolove, slabost ili nelagodan osjećaj u bedru, kuku ili preponama, jer to mogu biti rani znakovi mogućeg prijeloma bedrene kosti.
- jaki bolovi u kostima, mišićima i/ili zglobovima.

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

- neuobičajen prijelom na drugim mjestima osim bedrene kosti.

Ostale nuspojave uključuju

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- bolovi u kostima, mišićima i/ili zglobovima, ponekad jaki.

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- oticanje zglobova,
- bol u trbuhu, nelagoda u želucu ili podrigivanje nakon jela, zatvor, osjećaj težine u trbuhu ili nadutost, proljev, vjetrovi,
- gubitak kose, svrbež,
- glavobolja, omaglica,
- umor, oticanje šaka ili nogu.

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- mučnina, povraćanje,
- nadraženosć ili upala jednjaka (jednjak je cijev koja spaja usta sa želucem) ili želuca,
- crna stolica ili stolica poput katrana,
- zamagljen vid, bol ili crvenilo očiju,
- osip, crvenilo kože,
- prolazni simptomi nalik gripi, kao što su bolovi u mišićima, opće loše stanje, a katkad i vrućica, obično na početku liječenja,
- promjena osjeta okusa.

Rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- simptomi niskih razina kalcija u krvi, uključujući grčeve ili stezanje u mišićima i/ili trnce u prstima ili oko usta,
- želučani ili peptički vrijed (čir) (katkad teškog oblika ili praćen krvarenjem),
- suženje jednjaka (jednjak je cijev koja spaja usta sa želucem),
- osip koji se pogoršava izlaganjem sunčevu svjetlu,

- vrijedovi (čirevi) u ustima.

Vrlo rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

- obratite se liječniku ako imate bol u uhu, iscjedak iz uha i/ili infekciju uha. To mogu biti znakovi oštećenja kosti u uhu.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati FOSAVANCE

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake 'EXP'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage i svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što FOSAVANCE sadrži

Djelatne tvari su alendronatna kiselina i kolekalciferol (vitamin D₃). Jedna FOSAVANCE 70 mg/2800 IU tableta sadrži 70 mg alendronatne kiseline (u obliku natrijevog trihidrata) i 70 mikrograma (2800 IU) kolekalciferola (vitamina D₃). Jedna FOSAVANCE 70 mg/5600 IU tableta sadrži 70 mg alendronatne kiseline (u obliku natrijevog trihidrata) i 140 mikrograma (5600 IU) kolekalciferola (vitamina D₃).

Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, (E460), bezvodna laktoza (pogledajte dio 2.), trigliceridi srednje duljine lanca, želatina, umrežena karmelozanatrij, saharoza (pogledajte dio 2.), koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat (E572), butilhidroksitoluen (E321), modificirani škrob (kukuruzni) i natrijev aluminijski silikat (E554).

Kako FOSAVANCE izgleda i sadržaj pakiranja

FOSAVANCE 70 mg/2800 IU tablete su bijele do gotovo bijele tablete oblika preinačene kapsule s oznakom kosti na jednoj strani i utisnutom oznakom '710' na drugoj. FOSAVANCE 70 mg/2800 IU tablete dostupne su u pakiranjima koja sadrže 2, 4, 6 ili 12 tableta.

FOSAVANCE 70 mg/5600 IU tablete su bijele do gotovo bijele tablete oblika preinačenog pravokutnika s oznakom kosti na jednoj strani i utisnutom oznakom '270' na drugoj. FOSAVANCE 70 mg/5600 IU tablete dostupne su u pakiranjima koja sadrže 2, 4 ili 12 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

Proizvođač

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

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Organon Belgium
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.belnelux@organon.com

България

Органон (И.А.) Б.В. - клон България
Тел.: +359 2 806 3030
dpoc.bulgaria@organon.com

Česká republika

Organon Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 233 010 300
dpoc.czech@organon.com

Danmark

Organon Denmark ApS
Tlf: +45 4484 6800
info.denmark@organon.com

Deutschland

Organon Healthcare GmbH
Tel: 0800 3384 726 (+49(0) 89 2040022 10)
dpoc.germany@organon.com

Eesti

Organon Pharma B.V. Estonian RO
Tel: +372 66 61 300
dpoc.estonia@organon.com

Ελλάδα

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

España

Organon Salud, S.L.
Tel: +34 91 591 12 79
organon_info@organon.com

Lietuva

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė
Tel.: +370 52041693
dpoc.lithuania@organon.com

Luxembourg/Luxemburg

Organon Belgium
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.belnelux@organon.com

Magyarország

Organon Hungary Kft.
Tel.: +36 1 766 1963
dpoc.hungary@organon.com

Malta

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Tel: +356 2277 8116
dpoc.cyprus@organon.com

Nederland

N.V. Organon
Tel.: 00800 66550123 (+32 2 2418100)
dpoc.belnelux@organon.com

Norge

Organon Norway AS
Tlf: +47 24 14 56 60
info.norway@organon.com

Österreich

Organon Healthcare GmbH
Tel: +49 (0) 89 2040022 10
dpoc.austria@organon.com

Polska

Organon Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 105 50 01
organonpolska@organon.com

France

Organon France
Tél: +33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska

Organon Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 638 4530
dpoc.croatia@organon.com

Ireland

Organon Pharma (Ireland) Limited
Tel: +353 15828260
medinfo.ROI@organon.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Organon Italia S.r.l.
Tel: +39 06 90259059
dpoc.italy@organon.com

Κύπρος

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Τηλ: +357 22866730
dpoc.cyprus@organon.com

Latvija

Ārvalsts komersanta "Organon Pharma B.V."
pārstāvniecība
Tel: +371 66968876
dpoc.latvia@organon.com

Portugal

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: +351 218705500
geral_pt@organon.com

România

Organon Biosciences S.R.L.
Tel: +40 21 527 29 90
dpoc.romania@organon.com

Slovenija

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica
Ljubljana
Tel: +386 1 300 10 80
dpoc.slovenia@organon.com

Slovenská republika

Organon Slovakia s. r. o.
Tel: +421 2 44 88 98 88
dpoc.slovakia@organon.com

Suomi/Finland

Organon Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520
dpoc.finland@organon.com

Sverige

Organon Sweden AB
Tel: +46 8 502 597 00
dpoc.sweden@organon.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Organon Pharma (UK) Limited
Tel: +44 (0) 208 159 3593
medicalinformationuk@organon.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.