

I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADROVANCE 70 mg/2800 SV tabletes

ADROVANCE 70 mg/5600 SV tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

ADROVANCE 70 mg/2800 SV tabletes

Katra tablete satur 70 mg alendronskābes (*alendronic acid*) nātrija trihidrāta veidā un 70 mikrogramu (2800 SV) holekalciferola (*colecalfiferol*) (D₃ vitamīna).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 62 mg laktozes (bezūdens laktozes veidā) un 8 mg saharozes.

ADROVANCE 70 mg/5600 SV tabletes

Katra tablete satur 70 mg alendronskābes (*alendronic acid*) nātrija trihidrāta veidā un 140 mikrogramu (5600 SV) holekalciferola (*colecalfiferol*) (D₃ vitamīna).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 63 mg laktozes (bezūdens laktozes veidā) un 16 mg saharozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

ADROVANCE 70 mg/2800 SV tabletes

Neregulārās kapsulas formas baltas vai pelēkbaltas tabletes, kurām vienā pusē iegravēts kaula attēls un otrā pusē uzraksts '710'.

ADROVANCE 70 mg/5600 SV tabletes

Neregulārā taisnstūra formas baltas vai pelēkbaltas tabletes, kurām vienā pusē iegravēts kaula attēls un otrā pusē uzraksts '270'.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

ADROVANCE indicēts osteoporozes ārstēšanai pēcmenopauzes periodā sievietēm ar D vitamīna nepietiekamības risku. Tas samazina mugurkaula un gūžas kaulu lūzuma risku.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir viena tablete vienu reizi nedēļā.

Pacienti ir jāinformē par to, ka, ja viņi aizmirsuši iedzert paredzēto ADROVANCE devu, viņiem ir jāiedzer tablete no rīta, pēc tam, kad viņi par to ir atcerējušies. Pacientiem nav jālieto divas tabletes vienā dienā, bet jāatgriežas pie lietošanas shēmas - viena tablete vienu reizi nedēļā viņu izvēlētajā nedēļas dienā.

Ņemot vērā osteoporozes norises procesa veidu, ADROVANCE ir indicēts ilgstošai lietošanai. Optimālais osteoporozes ārstēšanas laiks ar bisfosfonātiem nav noteikts. Periodiski

jāizvērtē nepieciešamība turpināt ārstēšanu, vadoties pēc katra slimnieka stāvokļa un izvērtējot ADROVANCE ieguvuma/riska faktoros, it īpaši pēc 5 vai vairāk gadu ilgās lietošanas.

Pacientiem jāsaņem papildus kalcijs, ja tā daudzums uzturā ir nepietiekams (skatīt 4.4. apakšpunktu). Par papildus D vitamīna lietošanu jāizlemj katram pacientam individuāli, ņemot vērā ar vitamīniem un pārtikas piedevām uzņemto D vitamīna daudzumu.

ADROVANCE 70 mg/2800 SV tabletes

Nav pētīta ADROVANCE D₃ vitamīna devas 2800 SV reizi nedēļā ekvivalence ar D vitamīna dienas devu pa 400 SV.

ADROVANCE 70 mg/5600 SV tabletes

Nav pētīta ADROVANCE D₃ vitamīna devas 5600 SV reizi nedēļā ekvivalence ar D vitamīna dienas devu pa 800 SV.

Gados vecāki pacienti

Klīniskajos pētījumos nekonstatēja no vecuma atkarīgu alendronāta efektivitātes vai drošuma profila atšķirību. Tāpēc gados vecākiem pacientiem devas korekcija nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir mazāks nekā 35 ml/min, ADROVANCE neiesaka lietot nepietiekamās pieredzes dēļ. Devas korekcija nav nepieciešama pacientiem ar kreatinīna klīrensu virs 35 ml/min.

Pediātriskā populācija

ADROVANCE drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem līdz 18 gadiem, jo dati par alendronskābes un holekalciferola kombinācijas lietošanu nav pieejami. Pašlaik pieejamie dati par alendronskābes lietošanu pediātriskajā populācijā ir aprakstīti 5.1. apakšpunktā.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Lai nodrošinātu atbilstošu alendronāta absorbciju:

ADROVANCE jālieto, uzdzerot tikai tīru ūdeni (nedrīkst lietot minerālūdeni) vismaz 30 minūtes pirms dienas pirmās maltītes, dzēriena vai zālēm (tai skaitā antacīdiem līdzekļiem, kalciju saturošiem uztura bagātinātājiem un vitamīniem). Citi dzērieni (ieskaitot minerālūdeni), ēdieni un dažas zāles, iespējams, samazina alendronāta uzsūkšanos (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Lai samazinātu barības vada kairinājuma un nevēlamo blakusparādību risku, precīzi jāievēro sekojošie norādījumi (skatīt 4.4. apakšpunktu):

- ADROVANCE ir jānorij tikai no rīta pēc piecelšanās, uzdzerot pilnu glāzi ūdens (ne mazāk kā 200 ml).
- Pacientiem jānorij tikai vesela ADROVANCE tablete. Pacienti nedrīkst smalcināt vai košļāt tableti, vai pieļaut tabletes izkušānu mutē, jo ir iespējama čūlu veidošanās mutē un rīklē.
- Pacienti drīkst apgulties ne ātrāk kā 30 minūtes pēc ADROVANCE lietošanas un ne ātrāk kā pēc pirmās rīta maltītes ieturēšanas.
- ADROVANCE nedrīkst lietot pirms gulētiešanas vai pirms piecelšanās no rīta.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Barības vada slimības, kas aizkavē barības vada iztukšošanos, piemēram, striktūra vai ahalāzija.
- Nespēja nostāvēt vai nosēdēt vertikāli vismaz 30 minūtes.
- Hipokalciēmija.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Alendronāts

Augšējā kuņģa-zarnu trakta blakusparādības

Alendronāts var izraisīt kuņģa un zarnu trakta augšdaļas gļotādas vietēju kairinājumu. Ir iespējama blakusslimības pasliktināšanās, tāpēc jāievēro piesardzība, nozīmējot alendronātu pacientiem ar aktīviem kuņģa un zarnu trakta augšējās daļas traucējumiem, piemēram, disfāģiju, barības vada slimībām, gastrītu, duodenītu, čūlām vai ar nopietnu kuņģa un zarnu trakta slimību nesenā anamnēzē (iepriekšējā gada laikā), piemēram, peptisku čūlu, vai aktīvu kuņģa un zarnu trakta asiņošanu, vai ar ķirurģiskām manipulācijām kuņģa un zarnu trakta augšdaļā, izņemot piloroplastiku (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ordinējot zāles pacientiem ar zināmu Baretta barības vada patoloģiju, ārstam jāizvērtē alendronāta lietošanas ieguvums un potenciālais risks katram pacientam individuāli.

Ir bijuši ziņojumi par barības vada reakcijām (dažreiz smagām, kuru terapijai bija nepieciešama hospitalizācija), piemēram, ezofagītu, barības vada čūlu un eroziju, reti ar sekojošām barības vada striktūrām tiem pacientiem, kuri bija saņēmuši alendronātu. Tādēļ ārstiem ir jāseko jebkādam pazīmēm vai simptomiem, kas varētu norādīt uz iespējamu barības vada kairinājumu, un pacientiem jāiesaka pārtraukt alendronāta lietošanu un griezties pēc medicīniskas palīdzības gadījumos, ja parādās barības vada kairinājuma simptomi, piemēram, disfāģija, sāpes rijot vai retrosternālas sāpes, parādās dedzināšana vai pastiprinās esošā dedzināšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Smagu barības vada reakciju risks šķiet lielāks tiem pacientiem, kuri alendronātu nelieto atbilstoši norādījumiem un/vai turpina lietot alendronātu pēc tam, kad parādās simptomi, kas liecina par iespējamu barības vada kairinājumu. Ir ļoti svarīgi, lai pacientam būtu pilnīga lietošanas instrukcija un pacients to saprastu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacienti jāinformē, ka šo norādījumu neievērošana var paaugstināt barības vada bojājumu risku.

Lai gan plašos klīniskos pētījumos nekonstatēja paaugstinātu risku, ir bijuši reti (pēc reģistrācijas) ziņojumi par divpadsmitpirkstu zarnas un kuņģa čūlas gadījumiem, no kuriem daži bija smagi un ar komplikācijām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Žokļa osteonekroze

Ir ziņots par žokļa osteonekrozi, parasti saistībā ar zobu ekstrakciju un/vai lokālām infekcijām (tai skaitā osteomielītu) vēža pacientiem, kuru ārstēšanas kursa sastāvā, primāri, ir intravenozi ievadamie bisfosfonāti. Daudzi no šiem pacientiem saņēma arī ķīmijterapiju un kortikosteroīdus. Par žokļa osteonekrozi ziņots arī osteoporozes pacientiem, kuri bisfosfonātus lietoja iekšķīgi.

Novērtējot žokļa osteonekrozes attīstības risku pacientam, jāņem vērā šādi riska faktori:

- bisfosfonātu iedarbības stiprums (vislielākais ir zoledronskābei), lietošanas veids (skatīt iepriekš) un kumulatīvā deva;

- vēzis, ķīmijterapija, staru terapija, kortikosteroīdi, angiogēnes inhibitori, smēķēšana;
- zobu slimība anamnēzē, slikta mutes dobuma higiēna, periodontīts, invazīvas zobārstniecības procedūras un slikti uzstādītas zobu protēzes.

Pacientiem ar sliktu zobu veselības stāvokli pirms ārstēšanas ar iekšķīgi lietojamiem bisfosfonātiem jānovērtē zobu stāvoklis un atbilstoši jāveic stomatoloģiskie profilakses pasākumi.

Ārstēšanas laikā šiem pacientiem, ja vien iespējams, jāizvairās no invazīvām dentālām procedūrām. Pacientiem, kuriem bisfosfonātu terapijas laikā attīstās žokļa osteonekroze, zobu ķirurģija stāvokli var paasināt. Nav pieejami dati par to, vai ārstēšanas pārtraukšana ar bisfosfonātiem samazina žokļa osteonekrozes risku pacientiem, kuriem nepieciešamas dentālās procedūras. Sastādot terapijas plānu, ārstējošam ārstam jānovērtē pacienta klīniskais stāvoklis, ņemot vērā ieguvumu/risku katram pacientam individuāli.

Terapijas ar bisfosfonātiem laikā visiem pacientiem jāiesaka uzturēt labu mutes dobuma higiēnu, veikt regulāras zobu pārbaudes, kā arī ziņot par jebkādiem simptomiem mutes dobumā, piemēram, zobu kustīgumu, sāpēm vai tūsku.

Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze

Lietojot bisfosfonātus, galvenokārt saistībā ar ilgtermiņa terapiju, ziņots par ārējā dzirdes kanāla osteonekrozi. Iespējamie ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes riska faktori ir steroīdu lietošana un ķīmijterapija, un/vai vietējie riska faktori, piemēram, infekcija vai trauma. Pacientiem, kuri lieto bisfosfonātus, jāapsver ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes iespējamība, ja novērojami sekojoši ar ausi saistīti simptomi kā sāpes vai izdalījumi no auss, vai hroniskas auss infekcijas.

Sāpes skeleta-muskuļu sistēmā

Ir ziņots par kaulu, locītavu un/vai muskuļu sāpēm pacientiem, kuri lietoja bisfosfonātus. Pēc zāļu reģistrācijas šie simptomi reti ir bijuši smagi un/vai izraisījuši darba nespēju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Simptomu sākuma laiks variē no vienas dienas līdz vairākiem mēnešiem pēc terapijas uzsākšanas. Lielākai daļai pacientu simptomi pārgāja pēc terapijas pārtraukšanas. Simptomi atkārtojās, ja atkārtoti tika lietotas tā pašas zāles vai citi bisfosfonāti.

Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Saņemti ziņojumi par netipiskiem subtrohanteriem un diafizāriem augšstilba kaula lūzumiem, galvenokārt pacientiem, kuri saņēmuši ilgstošu osteoporozes ārstēšanu. Šādi taisni vai slīpi lūzumi var rasties jebkurā vietā visa augšstilba kaula garumā, sākties tieši zem mazā trohantera līdz pat suprakondilārajam izliekumam. Šie lūzumi visbiežāk rodas pēc nelielas traumas vai ar traumām nesaistītos gadījumos, un dažiem pacientiem vairākas nedēļas vai mēnešus pirms pilnīga augšstilba kaula lūzuma novēroja sāpes augšstilbā vai cirksnī, bieži saistītas ar saskatāmām stresa lūzumu pazīmēm. Lūzumi bieži ir bilaterāli; tādēļ ar pacientiem, kuri tiek ārstēti ar bisfosfonātiem un kuriem ir apstiprināts augšstilba kaula korpusa lūzums, jāveic arī kontralaterālā augšstilba kaula izmeklēšana. Pēc šādiem lūzumiem ziņots par apgrūtinātu kaulu saaugšanu. Pamatojoties uz individuālu ieguvumu un riska novērtējumu, un, kamēr tiek novērtēts pacienta stāvoklis, pacientiem ar aizdomām par augšstilba kaula netipiskiem lūzumiem jāapsver bisfosfonātu terapijas pārtraukšana. Ārstēšanas laikā ar bisfosfonātiem pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot par sāpēm augšstilbā, gūžas vai cirksņa apvidū, un pacientiem, kuriem attīstās šādi simptomi, jāveic iespējamā augšstilba kaula lūzuma izmeklēšana.

Netipiski citu kaulu lūzumi

Ir ziņots, ka ilgstoši ārstētiem pacientiem ir bijuši netipiski citu kaulu, piemēram, elkoņa kaula un lielā liela kaula, lūzumi. Tāpat kā visos netipisku augšstilba kaula lūzumu gadījumos, šie lūzumi rodas pēc minimālām traumām vai bez traumas, un dažiem pacientiem pirms pilnīga lūzuma ir bijušas prodroma sāpes. Elkoņa kaula lūzumi var būt saistīti ar atkārtota stresa radītu slodzi, ilgstoši izmantojot iešanas palīgīdzekļus.

Nieru darbības traucējumi

ADROVANCE neiesaka pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kam kreatinīna klīrenss ir mazāks nekā 35 ml/min (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kaulu un minerālvielu vielmaiņa

Jāapsver, vai osteoporozei nav arī kādi citi cēloņi, ne tikai estrogēnu deficīts un novecošana.

Hipokalciēmija jākorrigē pirms ADROVANCE terapijas uzsākšanas (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pirms šo zāļu lietošanas uzsākšanas efektīvi jāārstē arī citi minerālu vielmaiņas traucējumi (piemēram, D vitamīna deficīts un hipoparatiroze). D vitamīna daudzums ADROVANCE nav piemērots D vitamīna deficīta korekcijai. Šādā gadījumā pacientiem ADROVANCE terapijas laikā jākontrolē kalcija līmenis asinīs un hipokalciēmijas simptomi.

Alendronātam piemīt spēja palielināt minerālvielu daudzumu kaulā, tādēļ tas varētu izraisīt nelielu, asimptomātisku kalcija un fosfātu samazināšanos serumā, īpaši pacientiem, kuri lieto glikokortikosteroīdus un kuriem varētu būt samazināta kalcija uzsūkšanās. Parasti tas ir neliels un bez simptomiem. Tomēr ir bijuši reti ziņojumi par simptomātisku hipokalciēmiju, kas reizēm bija smaga un bieži tika novērota pacientiem ar predisponējošiem stāvokļiem (piemēram, ar hipoparatirozi, D vitamīna deficītu un kalcija malabsorbciju) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Holekalciferols

D₃ vitamīns var palielināt hiperkalciēmiju un/vai hiperkalciūriju, ja to ordinē pacientiem ar slimībām, kas saistītas ar neregulētu kalцитriola pārprodukciju (piemēram, leikozi, limfomu, sarkoidozi). Šiem pacientiem jākontrolē kalcija līmenis urīnā un serumā.

D₃ vitamīns var pienācīgi neuzsūkties pacientiem ar malabsorbciju.

Palīgvielas

Zāles satur laktozi un saharozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu, glikozes-galaktozes malabsorbcijai saharozes-izomaltāzes nepietiekamību.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Alendronāts

Iespējams, ka ēdiens un dzērieni (ieskaitot minerālūdeni), kalciju saturoši preparāti, antacīdie līdzekļi un citas iekšķīgi lietojamas zāles var ietekmēt alendronāta uzsūkšanos, ja tos lieto vienlaicīgi. Tādēļ pēc alendronāta iedzeršanas, pacientam ir jāpagaida vismaz 30 minūtes un tikai tad var lietot jebkādas citas iekšķīgi lietojamas zāles (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Tā kā nesteroido pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošana izraisa kuņģa-zarnu trakta kairinājumu, lietojot tos kopā ar alendronātu, jāievēro piesardzība.

Holekalciferols

Olestra, minerāleļļas, orlistats un žultsskābju sekvestranti (piemēram, holestiramīns, kolestipols) var traucēt D vitamīna absorbciju. Pretkrampju līdzekļi, cimetidīns un tiazīdi var palielināt D vitamīna katabolismu. D vitamīna papildus nepieciešamību jāizvērtē individuāli.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

ADROVANCE ir indicēts lietošanai tikai sievietēm pēc menopauzes, un tādēļ to nedrīkst lietot sievietes grūtniecības periodā un barošanas ar krūti laikā.

Grūtniecība

Dati par alendronāta lietošanu grūtniecēm nav pieejami vai arī šie dati ir ierobežoti. Pētījumos ar dzīvniekiem ir novērota toksiska ietekme uz reproduktivitāti. Alendronāts, ko deva grūsnām žurkām, izraisīja distociju, kas saistīta ar hipokalcēmiju (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pētījumi dzīvniekiem ar lielām D vitamīna devām liecināja par hiperkalciēmiju un reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). ADROVANCE nevajadzētu lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai alendronāts/tā metabolīti izdalās mātes pienā. Nav iespējams izslēgt risku jaundzimušajam vai zīdainim. Holekalciferols un daži tā aktīvie metabolīti izdalās mātes pienā. ADROVANCE nevajadzētu lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Bisfosfonāti tiek iekļauti kaulu struktūrā, no kurienes tie pakāpeniski izdalās vairāku gadu laikā. Kaulu struktūrā pieaugušajiem iekļauto bisfosfonātu daudzums, un tādējādi arī iespējamais daudzums, kas nonāk atpakaļ asinsritē, ir tieši saistīts ar bisfosfonātu devu un lietošanas ilgumu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav datu par risku cilvēka auglim. Tomēr, ja sievietei iestājas grūtniecība laikā pēc bisfosfonātu terapijas kursa pabeigšanas, teorētiski pastāv kaitējuma risks auglim, galvenokārt skeleta bojājumiem. Nav pētīta mainīgo parametru ietekme uz risku, piemēram, laiks starp bisfosfonātu terapijas pārtraukšanu un grūtniecības iestāšanos, konkrētu bisfosfonātu lietošanu un lietošanas veidu (intravenozi vai iekšķīgi).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

ADROVANCE neietekmē, vai arī nedaudz tieši ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem var rasties noteiktas nevēlamas blakusparādības (piemēram, redzes miglošanās, reibonis vai stipras kaulu, muskuļu vai locītavu sāpes (skatīt 4.8. apakšpunktu)), tas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila apkopojums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir augšējā kuņģa-zarnu trakta blakusparādības, tostarp sāpes vēderā, dispepsija, barības vada čūlas, disfāģija, meteorisms un gastroezofageālais atvilkis (> 1 %).

Blakusparādību apkopojums tabulā

Klīnisko pētījumu un/vai alendronāta lietošanas laikā pēc reģistrācijas ir ziņots par zemāk uzskaitītajām nevēlamajām blakusparādībām.

Alendronāta un holekalciferola kombinācijai papildus nav ziņots par citām nevēlamajām blakusparādībām.

Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādības
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	Reti	paaugstinātas jutības reakcijas, ieskaitot nātreni un angioneirotisko tūsku
<i>Vielmaiņas un uztura traucējumi</i>	Reti	simptomātiska hipokalciēmija, bieži saistīta ar veicinošiem stāvokļiem [§]
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Bieži	galvassāpes, reibonis [†]
	Retāk	disgeisija [†]
<i>Acu bojājumi</i>	Retāk	acs iekaisums (uveīts, sklerīts vai episklerīts)
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	Bieži	vertigo [†]
	Ļoti reti	ārējā dzirdes kanāla osteonekroze (bisfosfonātu klases nevēlamā blakusparādība)
<i>Kuņģa-zarnu trakta</i>	Bieži	sāpes vēderā, dispepsija, aizcietējums, caureja, meteorisms, barības vada čūla*, disfāģija*, vēdera izplešanās, skābas atraugas
	Retāk	slikta dūša, vemšana, gastrīts, barības vada iekaisums*, barības vada erozijas*, melena [†]
	Reti	barības vada striktūras*, orofaringeālās čūlas*, kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas bojājumi (perforācijas, čūlas, asiņošana) [§]
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Bieži	alopēcija [†] , nieze [†]
	Retāk	izsitumi, eritēma
	Reti	izsitumi ar paaugstinātu jutību pret gaismu, smagas ādas reakcijas, ieskaitot Stīvensa Džonsona sindromu un toksisko epidermālo nekrolīzi [‡]
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Ļoti bieži	skeleta-muskuļu (kaulu, muskuļu vai locītavu) sāpes, dažreiz smagas ^{†§}
	Bieži	locītavu pietūkums [†]
	Reti	žokļa osteonekroze ^{‡§} , netipiski subtrohanteri un diafizāri augšstilba kaula lūzumi (bisfosfonātu klasei raksturīgas blakusparādības)
	Nav zināms	netipiski citu kaulu lūzumi
<i>Vispārējie traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Bieži	astēnija [†] , perifērā tūska [†]
	Retāk	pārejoši simptomi, tādi kā akūtās fāzes atbildes reakcijas (mialģija, savārgums un reti – drudzis), parasti saistīti ar terapijas uzsākšanu [†]
[§] Skatīt 4.4. apakšpunktu [†] Biežums klīniskajos pētījumos zāļu un placebo grupās bija līdzīgs. * Skatīt 4.2. un 4.4 apakšpunktu [‡] Šīs blakusparādības tika identificētas pēcreģistrācijas periodā. Biežuma kategorija "reti" tika noteikta, balstoties uz atbilstošiem klīniskajiem pētījumiem.		

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Netipiski subtrohanteriski un diafizāli augšstilba kaula lūzumi

Lai gan patofizioloģiskais mehānisms nav noskaidrots, epidemioloģiskajos pētījumos atkārtoti iegūtie dati liecina, ka pēc ilgstošas bisfosfonātu lietošanas pēcmenopauzes osteoporozes ārstēšanai, īpaši pēc 3–5 gadus ilgas lietošanas, palielinās netipisku subtrohanterisku un diafizāru augšstilba kaula lūzumu risks. Netipisku subtrohanterisku un diafizāru augšstilba kaula lūzumu (bisfosfonātu grupas zāļu izraisīta blakusparādība) absolūtais risks joprojām ir mazs.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Alendronāts

Simptomi

Iekšējīgas pārdozēšanas gadījumā ir iespējama hipokalciēmija, hipofosfatēmija un blakusparādības kuņģa-zarnu trakta augšējā daļā, piemēram, kuņģa kairinājums, dedzināšana, ezofagīts, gastrīts vai čūla.

Ārstēšana

Nav pieejama speciāla informācija par alendronāta pārdozēšanas terapiju. ADROVANCE pārdozēšanas gadījumā alendronāta saistīšanai ir jānozīmē piens vai antacīdie līdzekļi. Barības vada kairinājuma riska dēļ nedrīkst izraisīt vemšanu, un pacientam ir jāatrodas vertikāli.

Holekalciferols

Nav dokumentēta D vitamīna toksicitāte ilgstošas terapijas laikā veseliem pieaugušajiem, lietojot mazākas devas par 10000 SV/dienā. Klīniskajos pētījumos līdz pieciem mēnešiem veseliem pieaugušajiem ordinējot D₃ vitamīna devas pa 4000 SV dienā netika novērota hiperkalciūrija vai hiperkalciēmija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Līdzekļi kaulu slimību ārstēšanai, bisfosfonāti, kombinācijas, ATĶ kods: M05BB03

Darbības mehānisms

Alendronāts

Alendronāta nātrija trihidrāts ir bisfosfonāts, kas inhibē kaula osteoklastisko resorbciju, tieši neietekmējot kaula veidošanos. Preklīniskos pētījumos konstatēja alendronāta lokalizēšanos galvenokārt aktīvās resorbcijas vietās. Osteoklastu aktivitāte tiek inhibēta, bet osteoklastu migrācija un piesaiste netiek ietekmēta. Ārstēšanas laikā ar alendronātu veidojas normālas kvalitātes kauls.

Holekalciferols (D₃ vitamīns)

D₃ vitamīns veidojas ādā, ultravioletās gaismas ietekmē pārveidojoties no 7-dehidroholestērīna par D₃ vitamīnu. Ja saules gaismas iedarbība ir nepietiekama, D₃ vitamīns jāuzņem ar pārtikas piedevām. D₃ vitamīns aknās pārveidojas par D₃ 25-hidroksivitamīnu, kur,

kamēr nepieciešams, tas tiek uzglabāts. Pārveidošanās par aktīvu kalciju-mobilizējošo hormonu D₃ 1,25-dihidroksivitamīnu (kalcitriolu) notiek nierēs, hidroksilācijas procesā. D₃ 1,25-dihidroksivitamīns pamatā palielina gan kalcija, gan fosfātu absorbciju zarnās, kā arī regulē kalcija līmeni asinīs, kalcija un fosfātu ekskreciju, kaulu formāciju un kaulu resorbciju.

D₃ vitamīns ir nepieciešams normāla kaula veidošanās procesā. D₃ vitamīna deficīts veidojas, kad ir nepietiekama saules gaismas iedarbība, kā arī nepietiekama uzņemšana ar pārtikas produktiem. Vitamīna deficīts izraisa negatīvu kalcija līdzsvaru, kaulu trauslumu, un paaugstina skeleta kaulu lūzumu risku. Smagos gadījumos nepietiekamība izraisa sekundāru hiperparatireozī, hipofosfatēmiju, proksimālo muskuļu vājumu un osteomalāciju, kas palielina negadījumu un lūzumu risku osteoporotiskiem pacientiem. Papildu D vitamīns samazina šos riskus un to sekas.

Osteoporozī definē kā mugurkaula vai gūžas locītavas kaulu minerālvielu blīvuma (KMB) 2,5 standartnovirzes zem vidējā KMB veselu jaunu cilvēku populācijā vai iepriekšēju lūzumu kaulu trausluma dēļ, neatkarīgi no KMB.

Klīniskā efektivitāte un drošums

ADROVANCE pētījumi

ADROVANCE mazākas devas (alendronāts 70 mg/D₃ vitamīns 2800 SV) ietekme uz D vitamīnu tika noteikta 15 nedēļu ilgā, daudzacionālā pētījumā 682 osteoporotiskām sievietēm pēcmēnopauzes periodā (D 25-hidroksivitamīna izejas līmenis asinīs: vidējai 56 nmol/l [22,3 ng/ml]; robežās no 22,5-225 nmol/l [9-90 ng/ml]). Pacientes vienu reizi nedēļā saņēma ADROVANCE mazāko devu (70 mg/2800 SV) (n=350) vai FOSAMAX (alendronāts) 70 mg (n=332); D vitamīna papildus lietošana tika aizliegta. Pēc 15 terapijas nedēļām D 25-hidroksivitamīna līmenis bija būtiski augstāks (26 %) ADROVANCE (70 mg/2800 SV) grupā (56 nmol/l [23 ng/ml], salīdzinot ar alendronāta grupu (46 nmol/l [18,2 ng/ml]). 15 nedēļu laikā pacienšu ar D vitamīna deficītu skaits procentos (D 25-hidroksivitamīns serumā < 37,5 nmol/l [< 15 ng/ml]) bija būtiski samazinājies par 62,5 %, lietojot ADROVANCE (70 mg/2800 SV), salīdzinot ar alendronātu (attiecīgi 12 % un 32 %). Pacienšu ar D vitamīna deficītu skaits procentos (D 25-hidroksivitamīns serumā < 22,5 nmol/l [< 9 ng/ml]) būtiski samazinājās par 92 %, lietojot ADROVANCE (70 mg/2800 SV) par 92 %, salīdzinot ar alendronātu (attiecīgi 1 % un 13 %). Šajā pētījumā vidējais D 25-hidroksivitamīna līmenis 15. nedēļā pacientēm ar D vitamīna nepietiekamību izejas līmenī (D 25-hidroksivitamīns 22,5 līdz 37,5 nmol/l [9 līdz < 15 ng/ml]) paaugstinājās no 30 nmol/l (12,1 ng/ml) līdz 40 nmol/l (15,9 ng/ml) ADROVANCE (70 mg/2800 SV) grupā (n=75) un samazinājās no 30 nmol/l (12,0 ng/ml) izejas līmenī līdz 26 nmol/l (10,4 ng/ml) 15. nedēļā alendronāta grupā (n=70). Netika novērotas atšķirības vidējā kalcija un fosfātu līmenī asinīs, vai kalcija līmenī 24-stundu urīnā abās terapijas grupās.

ADROVANCE mazākās devas (alendronāts 70 mg/ D₃ vitamīns 2800 SV) plus papildus 2800 SV D₃ vitamīna ar kopējo devu 5600 SV (D₃ vitamīna daudzums ADROVANCE lielākajā devā) vienu reizi nedēļā iedarbību pētīja 24 nedēļu ilgā pagarinājuma pētījumā, kur piedalījās 619 sievietes ar osteoporozī pēcmēnopauzes periodā. Pacientes D₃ vitamīna 2800 grupā lietoja ADROVANCE (70 mg/2800 SV) (n=299) un pacientes D₃ vitamīna 5600 grupā lietoja ADROVANCE (70 mg/2800 SV) plus papildus 2800 SV D₃ vitamīna (n=309) vienu reizi nedēļā; tika atļauts papildus lietot D vitamīna pārtikas piedevas. Pēc 24 nedēļu ārstēšanas vidējais D 25-hidroksivitamīna līmenis serumā bija nozīmīgi augstāks D₃ vitamīna 5600 grupā (69 nmol/l [27,6 ng/ml]) kā D₃ vitamīna 2800 grupā (64 nmol/l [25,5 ng/ml]). 24 nedēļu pagarinājuma pētījuma pacientu ar D vitamīna nepietiekamību skaits procentos bija 5,4% D₃ vitamīna 2800 grupā, salīdzinot ar 3,2% D₃ vitamīna 5600 grupā. Pacientu ar D vitamīna deficītu skaits procentos bija 0,3% D₃ vitamīna 2800 grupā, salīdzinot - nulle D₃ vitamīna 5600 grupā. Abās terapijas grupās vidējais kalcija līmenis, fosfātu līmenis vai 24-stundu kalcija līmenis urīnā bija līdzīgs. Pacientu ar hiperkalciūriju skaits procentos 24 nedēļu pagarinājuma pētījuma beigās starp abām terapijas grupām statistiski neatšķīrās.

Alendronāta pētījumi

Alendronāta 70 mg (n = 519) un alendronāta 10 mg vienu reizi dienā (n = 370) terapeitiskā līdzvērtība tika pierādīta vienu gadu ilgā daudzcentru pētījumā sievietēm ar osteoporozī pēcmenopauzes periodā. Vidējie KMB paaugstināšanās lielumi mugurkaula jostas daļā pēc viena gada bija 5,1 % (95 % TI: 4,8; 5,4 %) grupā, kura lietoja 70 mg vienu reizi nedēļā un 5,4 % (95 % TI: 5,0; 5,8 %) grupā, kura lietoja 10 mg dienā. Vidējais KMB pieaugums bija 2,3 % un 2,9 % gūžas kaula kakliņam un 2,9 % un 3,1 % gūžai kopumā, atbilstoši lietojot 70 mg vienu reizi nedēļā un 10 mg dienā. KMB paaugstināšanas arī citās skeleta vietās abām grupām bija līdzīga.

Alendronāta ietekmi uz kaulu masu un lūzumu biežumu sievietēm pēcmenopauzes periodā pārbaudīja divos identiska dizaina (n = 994) sākotnējās efektivitātes pētījumos, kā arī Lūzumu pētījumā (*Fracture Intervention Trial*) (FIT: n=6459).

Sākotnējās efektivitātes pētījumos pacientēm, kuras saņēma alendronātu 10 mg/dienā, vidējais KMB pieaugums mugurkaula jostas skriemeļos, gūžas kaula kakliņā un grozītājā pēc trīs gadiem, salīdzinot ar placebo, bija attiecīgi 8,8 %, 5,9 % un 7,8 %. Nozīmīgi paaugstinājās arī kopējais ķermeņa KMB. Ar alendronātu ārstētiem pacientiem par 48 % samazinājās viena vai vairāku vertebrālo lūzumu biežums, salīdzinot ar tiem, kas lietoja placebo (alendronāts 3,2 %, salīdzinot ar placebo 6,2 %). Divus gadus ilgs šo pētījumu pagarinājums parādīja, ka KMB mugurkaulā un grozītājā turpināja pieaugt un KMB gūžas kaula kakliņā un skeletā kopumā saglabājās.

FIT veidoja divi placebo kontrolēti pētījumi, kuros alendronātu lietoja katru dienu (5 mg/dienā divus gadus un 10 mg/dienā vai nu vienu, vai divus papildus gadus):

- FIT 1: trīs gadus ilgs pētījums ar 2027 pacientiem, kuriem pirms pētījuma bija bijis vismaz viens mugurkaula (kompresijas) lūzums. Šajā pētījumā katru dienu lietotais alendronāts samazināja ≥ 1 jauna mugurkaula lūzuma sastopamības biežumu par 47 % (alendronāts 7,9 %, salīdzinot ar placebo 15,0 %). Papildus tam, statistiski nozīmīgi samazinājās gūžas lūzumu sastopamības biežums (1,1, salīdzinot ar 2,2 %, samazināšanās par 51 %).
- FIT 2: četrus gadus ilgs pētījums ar 4432 pacientiem ar zemu kaulu masu, bet bez mugurkaula lūzuma pirms pētījuma. Šajā pētījumā, analizējot osteoporotisku sieviešu apakšgrupu (37 % no vispārējās pētījuma populācijas, bija definīcijai atbilstoši osteoporozes kritēriji) novēroja būtisku atšķirību starp gūžas lūzumu sastopamības biežumu (alendronāts 1,0 % salīdzinot ar placebo 2,2 %, samazināšanās par 56 %) un ≥ 1 jauna mugurkaula lūzuma sastopamības biežumu (2,9 %, salīdzinot ar 5,8 %, samazināšanās par 50 %).

Laboratorijas izmeklējumu rezultāti

Klīniskajos pētījumos ir novērota asimptomātiska, viegla un pārejoša seruma kalcija un fosfātu līmeņa pazemināšanās attiecīgi aptuveni 18 % un 10 % pacientu, kuri lietoja alendronātu 10 mg/dienā, salīdzinājumā ar aptuveni 12 % un 3 % no placebo lietotājiem. Tomēr seruma kalcija pazemināšanās līdz $< 0,8$ mg/dl (2,0 mmol/l) un seruma fosfāta pazemināšanās līdz $\leq 2,0$ mg /dl (0,65 mmol/l) gadījumu biežums abās ārstēšanas grupās bija līdzīgs.

Pediātriskā populācija

Nātrija alendronāts ir pētīts ar nelielu skaitu 18 gadu vecumu nesasnējušu pacientu, kam bija *osteogenesis imperfecta*. Rezultāti nav pietiekami, lai pamatotu nātrija alendronāta lietošanu bērniem ar *osteogenesis imperfecta*.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Alendronāts

Uzsūkšanās

Salīdzinot ar intravenozu references devu, alendronāta vidējā perorālā biopieejamība devām robežās no 5 līdz 70 mg sievietēm bija 0,64 %, ja alendronātu lietoja pēc naktsmiera tukšā dūšā divas stundas pirms standartizētām brokastīm. Biopieejamība samazinājās līdzīgi līdz 0,46 % un 0,39 %, ja alendronātu ordinēja stundu vai pusstundu pirms standartizētām brokastīm. Osteoporozes pētījumos alendronāts bija efektīvs, ja to nozīmēja 30 minūtes pirms dienas pirmās maltītes vai dzēriena.

Alendronāta sastāvdaļa kombinētajās ADROVANCE (70 mg/2800 SV) tabletēs un kombinētajās ADROVANCE (70 mg/5600 SV) tabletēs ir bioekvivalenta alendronāta 70 mg tabletēm.

Biopieejamība bija niecīga, ja alendronātu nozīmēja līdz divām stundām pēc standartizētām brokastīm vai to laikā. Vienlaicīga alendronāta lietošana kopā ar kafiju vai apelsīnu sulu samazināja biopieejamību aptuveni par 60 %.

Veseliem cilvēkiem prednizona lietošana (20 mg trīs reizes dienā, piecas dienas) klīniski nozīmīgi neizmainīja alendronāta perorālo biopieejamību (vidējā paaugstināšanās robežās no 20 % līdz 44 %).

Izkliede

Pētījumi ar žurkām pierādīja, ka alendronāts pārejoši izplatās mīkstos audos pēc 1 mg/kg intravenozas ievadīšanas, bet pēc tam ātri pārvietojas uz kauliem vai izdalās urīnā. Cilvēkiem vidējais līdzsvara stāvokļa izklijes tilpums, neskaitot kaulus, ir vismaz 28 litri. Zāļu koncentrācija plazmā pēc iekšķīgas terapeitiskas devas ir pārāk zema, lai to varētu noteikt analītiski (< 5 ng/ml). Saistīšanās ar proteīniem cilvēka plazmā ir aptuveni 78 %.

Biotransformācija

Nav pierādījumu tam, ka alendronāts dzīvniekos vai cilvēkos metabolizētos.

Eliminācija

Pēc vienreizējas [¹⁴C] alendronāta intravenozas devas, aptuveni 50 % no radioaktivitātes izdalās urīnā 72 stundu laikā, fekālijās radioaktivitāti konstatē vai nu maz, vai nemaz. Pēc vienreizējas 10 mg intravenozas devas, reālais alendronāta klīrenss bija 71 ml/min, un sistēmiskais klīrenss nepārsniedza 200 ml/min. Plazmas koncentrācija samazinājās par vairāk kā 95 % 6 stundu laikā pēc intravenozas ievadīšanas. Ir aprēķināts, ka terminālais pusperiods cilvēkiem pārsniedz 10 gadus, atspoguļojot alendronāta izdalīšanos no skeleta. Alendronāts neizdalās caur skābju vai bāzu transporta sistēmām žurku nierēs, tādēļ nav gaidāms, ka tas varētu iejaukties citu zāļu ekskrēcijā caur šīm sistēmām cilvēkiem.

Holekalciferols

Uzsūkšanās

Veseliem pieaugušajiem (vīriešiem un sievietēm), lietojot ADROVANCE 70 mg/2800 SV tabletes pēc naktsmiera tukšā dūšā un divas stundas pirms brokastīm, vidējais laukums zem seruma koncentrācijas laika līknes ($AUC_{0-120\text{ st.}}$) D₃ vitamīnam (nav piemērots endogēnajam D₃ vitamīna līmenim) bija 296,4 ng•st./ml. Vidējā maksimālā D₃ vitamīna koncentrācija serumā (C_{max}) bija 5,9 ng/ml, un mediānais laiks maksimālās seruma koncentrācijas sasniegšanai (T_{max}) bija 12 stundas. ADROVANCE D₃ vitamīna 2800 SV biopieejamība ir līdzīga tikai D₃ vitamīna 2800 SV biopieejamībai.

Veseliem pieaugušajiem (vīriešiem un sievietēm), lietojot ADROVANCE 70 mg/5600 SV tabletes pēc naktsmiera tukšā dūšā un divas stundas pirms brokastīm, vidējais laukums zem

seruma koncentrācijas laika līknes ($AUC_{0-80 \text{ st.}}$) D_3 vitamīnam (nav piemērots endogēnajam D_3 vitamīna līmenim) bija 490,2 ng•st./ml. Vidējā maksimālā D_3 vitamīna koncentrācija serumā (C_{max}) bija 12,2 ng/ml, un mediānais laiks maksimālās seruma koncentrācijas sasniegšanai (T_{max}) bija 10,6 stundas. ADROVANCE D_3 vitamīna 5600 SV biopieejamība ir līdzīga tikai D_3 vitamīna 5600 SV biopieejamībai.

Izklīde

Pēc uzsūkšanās D_3 vitamīns nokļūst asinīs kā daļa no hilomikrona. D_3 vitamīns strauji izplatās, galvenokārt aknās, kur metabolizējas par D_3 25-hidroksivitamīnu, kas ir galvenā uzkrājuma forma. Mazāks daudzums nokļūst muskuļu un tauku šūnās, un tur uzkrājas D_3 vitamīna veidā, lai vēlāk nokļūtu cirkulatorajā sistēmā. Cirkulējošais D_3 vitamīns saistās ar D vitamīnu veidojošajām olbaltumvielām.

Biotransformācija

D_3 vitamīns aknās strauji metabolizējas par D_3 25-hidroksivitamīnu hidroksilācijas ceļā, un pēc tam nierēs metabolizējas par D_3 1,25-dihidroksivitamīnu, kas ir bioloģiski aktīvā forma. Tālāka hidroksilācija notiek pirms eliminācijas. Neliels D_3 vitamīna daudzums pirms eliminācijas tiek pakļauts glikuronizācijai.

Eliminācija

Ja radioaktīvi iezīmētu D_3 vitamīnu ordinēja veseliem cilvēkiem, vidējā radioaktīvi iezīmētās vielas ekskrecija urīnā pēc 48 stundām bija 2,4 % un vidējā ekskrecija fekālijās pēc 4 dienām bija 4,9 %. Abos gadījumos izdalītā radioaktivitāte bija gandrīz tikai sākumvielas metabolītu veidā. Vidējais D_3 vitamīna eliminācijas pusperiods serumā pēc iekšķīgas ADROVANCE (70 mg/2800 SV) lietošanas ir aptuveni 24 stundas.

Nieru darbības traucējumi

Preklīniskie pētījumi liecina, ka zāles, kas neizgulsnējas kaulos, ātri izdalās urīnā. Dzīvniekiem netika atrasti pierādījumi par kaulu uzņemšanas piesātināšanos pēc pastāvīgas nozīmēšanas ar kumulatīvām intravenozām devām līdz 35 mg/kg. Lai gan nav pieejama klīniska informācija, jādomā, ka tāpat kā dzīvniekiem, alendronāta eliminācija caur nierēm samazināsies arī pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Tādēļ pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir iespējama nedaudz lielāka alendronāta uzkrāšanās kaulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Nav veikti neklīniskie pētījumi alendronāta un holekalciferola kombinācijai.

Alendronāts

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Pētījumi ar žurkām parādīja, ka ārstēšana ar alendronātu grūtniecības laikā saistās ar distociju mātītēm dzemdību laikā, kas saistāma ar hipokalcēmiju. To žurku, kas pētījumos saņēma lielas devas, augļiem parādījās palielinātas nepilnīgas pārkaulošanās sastopamība. Nozīmība cilvēkiem nav zināma.

Holekalciferols

Pētījumos ar dzīvniekiem tika novērota reproduktīvā toksicitāte, ja tika ievadītas devas, kas ievērojami pārsniedz cilvēka terapeitiskās devas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Bezūdens laktoze
Vidējas virknes triglicerīdi
Želatīns
Kroskarmelozes nātrija sāls
Saharoze
Koloidālais silīcija dioksīds
Magnija stearāts (E572)
Butilēts hidroksitoluols (E321)
Modificēta ciete (kukurūzas)
Nātrija alumīnija silikāts (E554)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

18 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā blisteru iepakojumā. Sargāt no gaismas un mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ADROVANCE 70 mg/2800 SV tabletes

Alumīnija/alumīnija blisteri, iepakoti kartona kastē pa 2, 4, 6 vai 12 tabletēm.

ADROVANCE 70 mg/5600 SV tabletes

Alumīnija/alumīnija blisteri, iepakoti kartona kastē pa 2, 4 vai 12 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

ADROVANCE 70 mg/2800 SV tabletes

EU/1/06/364/001 – 2 tabletes

EU/1/06/364/002 – 4 tabletes

EU/1/06/364/003 – 6 tabletes

EU/1/06/364/004 – 12 tabletes

ADROVANCE 70 mg/5600 SV tabletes

EU/1/06/364/006 – 2 tabletes

EU/1/06/364/007 – 4 tabletes

EU/1/06/364/008 – 12 tabletes

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 4. janvāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2011. gada 21. novembris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS (-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS (-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātājā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KASTĪTE ADROVANCE 70 mg/2800 SV**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADROVANCE 70 mg/2800 SV tabletes
alendronic acid/colecalciferol

2. AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS (-I)

Katra tablete satur 70 mg alendronskābes (nātrija trihidrāta veidā) un 70 mikrogramu (2800 SV) holekalciferola (D₃ vitamīna).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi un saharozi. Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

2 tabletes
4 tabletes
6 tabletes
12 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Vienu reizi nedēļā.
Iekšķīgai lietošanai.

Lietojiet pa vienai tabletei vienu reizi nedēļā

Atzīmējiet nedēļas dienu, kura Jums šķiet vispiemērotākā:

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā blistera iepakojumā. Sargāt no gaismas un mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES
VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM,
JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

EU/1/06/364/001 (2 tabletes)
EU/1/06/364/002 (4 tabletes)
EU/1/06/364/003 (6 tabletes)
EU/1/06/364/004 (12 tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ADROVANCE
70 mg
2800 SV

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
TEKSTS UZ BLISTERA ADROVANCE 70 mg/2800 SV**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADROVANCE 70 mg/2800 SV tabletes
alendronic acid/colecalciferol

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Organon

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KASTĪTE ADROVANCE 70 mg/5600 SV**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADROVANCE 70 mg/5600 SV tabletes
alendronic acid/colecalciferol

2. AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS (-I)

Katra tablete satur 70 mg alendronskābes (nātrija trihidrāta veidā) un 140 mikrogramu (5600 SV) holecalciferola (D₃ vitamīna).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi un saharozi. Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

2 tabletes
4 tabletes
12 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS (-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Vienu reizi nedēļā.
Iekšķīgai lietošanai.

Lietojiet pa vienai tabletei vienu reizi nedēļā

Atzīmējiet nedēļas dienu, kura Jums šķiet vispiemērotākā:

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ
UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā blistera iepakojumā. Sargāt no gaismas un mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES
VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM
(JA PIEMĒROJAMS)**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

EU/1/06/364/006 (2 tabletes)
EU/1/06/364/007 (4 tabletes)
EU/1/06/364/008 (12 tabletes)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ADROVANCE
70 mg
5600 SV

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
TEKSTS UZ BLISTERA ADROVANCE 70 mg/5600 SV**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADROVANCE 70 mg/5600 SV tabletes
alendronic acid/colecalciferol

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Organon

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA KOPĀ AR ĀRĒJO IEPAKOJUMU (KASTĪTI)

Lietotāja karte

Svarīga informācija

Kā jālieto ADROVANCE tabletes

1. **Lietojiet pa vienai tabletei vienu reizi nedēļā.**
2. **Izvēlieties nedēļas dienu, kura Jums šķiet vispiemērotākā.** Izvēlētajā dienā no rīta pēc piecelšanās, pirms dienas pirmās maltītes, dzēriena vai citu zāļu lietošanas, norijiet (nedrīkst sasmalcināt, košļāt vai ļaut tai izšķīst mutē) vienu **ADROVANCE** tableti, uzdzerot pilnu glāzi ar ūdeni (nelietot minerālūdeni).
3. **Turpiniet ierastās rīta aktivitātes.** Jūs varat sēdēt, stāvēt vai staigāt – tikai palieciet vertikālā stāvoklī. Nedrīkst gulēt, ēst, dzert vai lietot citas zāles vismaz vēl 30 minūtes. Nedrīkst atgulties līdz pat dienas pirmajai maltītei.
4. **Atcerieties, ka ADROVANCE jālieto katru nedēļu vienu reizi** Jūsu izvēlētajā dienā tik ilgi, cik noteicis ārsts.

Ja aizmirstat lietot kārtējo devu, iedzeriet tikai vienu **ADROVANCE** tableti no rīta, tiklīdz atceraties. *Nelietojiet divas tabletes vienā dienā.* Turpiniet lietot pa vienai tabletei reizi nedēļā Jūsu izvēlētajā dienā.

Būtiska papildus informācija par to, kā jālieto **ADROVANCE** tabletes, ir pievienotajā lietošanas instrukcijā. Lūdzu, izlasiet to rūpīgi.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

ADROVANCE 70 mg/2800 SV tabletes

ADROVANCE 70 mg/5600 SV tabletes

alendronic acid/colecalciferol

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Pirms zāļu lietošanas ir svarīgi, lai Jūs saprastu informāciju, kas norādīta 3. punktā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir ADROVANCE un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ADROVANCE lietošanas
3. Kā lietot ADROVANCE
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ADROVANCE
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir ADROVANCE un kādam nolūkam to lieto

Kas ir ADROVANCE?

ADROVANCE ir tabletes, kas satur divas aktīvās vielas, alendronskābi (parasti sauc par alendronātu) un holecalciferolu, kas zināms kā D₃ vitamīns.

Kas ir alendronāts?

Alendronāts pieder nehormonālo zāļu grupai, ko sauc par bisfosfonātiem. Alendronāts pasargā no kaulu masas zuduma, kas veidojas sievietēm pēcmenopauzes periodā, un palīdz kaulu atjaunot. Tas samazina mugurkaula un gūžas kaula lūzumu risku.

Kas ir D vitamīns?

D vitamīns ir būtiska uzturviela, kas nepieciešama kalcija absorbcijai un veselīgiem kauliem. Organisms kalciju no pārtikas produktiem atbilstoši var absorbēt tikai tad, ja pietiek D vitamīna. Daudzi pārtikas produkti satur D vitamīnu. Lielākais D vitamīna daudzums veidojas ādā saules staru iedarbības rezultātā. Cilvēkam novecojot, ādā veidojas aizvien mazāk D vitamīna. Ja D vitamīna ir par maz, tas var izraisīt kaulu trauslumu un osteoporozī. Smaga D vitamīna deficīta gadījumā var rasties muskuļu vājums, kas var izraisīt kritienus un paaugstināt lūzumu risku.

Kādam nolūkam lieto ADROVANCE?

Ārsts ir izrakstījis Jums ADROVANCE, lai ārstētu osteoporozī, un tādēļ, ka Jums ir D vitamīna nepietiekamības risks. Tas samazina mugurkaula un gūžas kaula lūzumu risku sievietēm pēcmenopauzes periodā.

Kas ir osteoporozē?

Osteoporozē ir kaulu trauslums. Tā ir bieži sastopama parādība sievietēm pēc menopauzes. Menopauzes laikā olnīcas pārtrauc sievišķā hormona estrogēna, kas palīdz nodrošināt sievietei veselus kaulus, sintēzi. Rezultātā samazinās kaula blīvums, un kauls kļūst trauslāks. Jo agrāk sievietei iestājas menopauze, jo lielāks ir osteoporozes risks.

Sākumā osteoporozē parasti nav simptomu. Ja to neārstē, kauli var lūzt. Lai gan lūzumi parasti izraisa sāpes, mugurkaula lūzumus var nepamanīti, līdz brīdim, kad samazinās auguma garums. Lūzumi var notikt parastu ikdienas aktivitāšu laikā, piemēram, ceļot priekšmetus vai pēc nelielām traumām, kas normālus kaulus netraumētu. Kaulu lūzumi parasti notiek gūžā, mugurkaulā vai plaukstu locītavā, un var izraisīt ne tikai sāpes, bet arī tādas ievērojamas problēmas kā stājas traucējumi (izliekums kupra veidā) un kustīguma samazināšanās.

Kā var ārstēt osteoporozē?

Papildus terapijai ar ADROVANCE, ārsts var Jums ieteikt veikt kādas no zemāk minētajām izmaiņām dzīvesveidā:

<i>Atmest smēķēšanu</i>	Tiek uzskatīts, ka smēķēšana pastiprina kaulu masas zudumu, tādēļ var palielināt kaulu lūzuma risku.
<i>Fiziskās aktivitātes</i>	Tāpat kā muskuļiem, arī kauliem ir nepieciešams regulārs treniņš, lai tie būtu izturīgi un veseli. Pirms jebkādu fizisko nodarbību programmas sākšanas konsultējieties ar ārstu.
<i>Ēdiet sabalansētu uzturu</i>	Jūsu ārsts var Jums paskaidrot par nepieciešamo uzturu, un vai Jums nepieciešams lietot uztura bagātinātājus.

2. Kas Jums jāzina pirms ADROVANCE lietošanas

Nelietojiet ADROVANCE šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret alendronskābi, holekalciferolu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- ja Jums ir zināmi barības vada traucējumi (barības vads ir cauruļveida orgāns, kas savieno Jūsu muti ar kuņģi), kā barības vada sašaurinājums vai apgrūtināta rīšana,
- ja Jūs nevarat nostāvēt vai nosēdēt vismaz 30 minūtes,
- ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir zems kalcija līmenis asinīs.

Ja Jums šķiet, ka jebkas no augstākminētā attiecas uz Jums, nelietojiet šīs tabletes. Informējiet ārstu un sekojiet viņa norādījumiem.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms ADROVANCE lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ir nieru darbības traucējumi,
- Jums ir, vai nesēn ir bijuši jebkādi rīšanas vai gremošanas traucējumi,
- ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir Baretta barības vada patoloģija (stāvoklis, kas saistīts ar izmaiņām šūnās, kas atrodas barības vada lejas daļas gļotādā),
- Jums ir teikts, ka Jums ir traucēta minerālvielu uzsūkšanās no kuņģa vai zarnām (malabsorbcijas sindroms),
- Jums ir slikta zobu veselība, smaganu slimība, plānota zoba izraušana vai Jūs nesaņemat regulāru zobu aprūpi,
- Jums ir vēzis,
- Jums tiek veikta ķīmijterapija vai staru terapija,
- Jūs lietojat angiogēnēzes inhibitorus (piemēram, bevacizumabu vai talidomīdu), ko lieto audzēja ārstēšanai,

- Jūs lietojat kortikosteroīdus (piemēram, prednizonu vai deksametazonu), ko lieto tādu stāvokļu ārstēšanai, kā astma, reimatoīdais artrīts, smagas alerģiskas reakcijas,
- Jūs smēķējat vai agrāk smēķējāt (jo tas var paaugstināt zobu problēmu rašanās risku).

Jums var tik ieteikts pirms ārstēšanas uzsākšanas ar ADROVANCE veikt zobu pārbaudi.

Lietojot terapijā ADROVANCE ir svarīgi uzturēt labu mutes dobuma higiēnu. Visā ārstēšanas laikā Jums regulāri jāveic zobu pārbaudes un jāsaazinās ar ārstu vai zobārstu, ja Jums rodas jebkādas problēmas mutē vai ar zobiem, piemēram, zoba izkrišana, sāpes vai pietūkums.

Var attīstīties barības vada (cauruļveida orgāns, kas savieno muti ar kuņģi) kairinājums, iekaisums vai čūlas, bieži ar sāpēm krūšu kurvī, dedzināšanu vai apgrūtinātu rīšanu un sāpēm tās laikā, īpaši gadījumos, ja pacients neuzdzer pilnu glāzi ar ūdeni un/vai viņš atguļas, kamēr nav pagājušas 30 minūtes pēc ADROVANCE lietošanas. Šīs blakusparādības paasinās pacientiem, kuri turpina lietot ADROVANCE pēc iepriekš aprakstīto simptomu parādīšanās.

Bērni un pusaudži

ADROVANCE nedrīkst lietot bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un ADROVANCE

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Visticamāk, ka kalcija uztura bagātinātāji, antacīdie līdzekļi un dažas iekšķīgi lietojamās zāles ietekmēs ADROVANCE absorbciju, ja tiks lietotas vienlaicīgi ar to. Tādēļ ir svarīgi, lai Jūs ievērotu visus norādījumus, kas minēti 3. punktā un nogaidāt vismaz 30 minūtes pirms lietojat jebkādas citas zāles vai uztura bagātinātājus.

Dažas zāles reimatisma vai ilgstošu sāpju ārstēšanai, ko sauc par NPL (piemēram, acetilsalicilskābe vai ibuprofēns) varētu izraisīt gremošanas traucējumus. Tādēļ jāievēro piesardzība, ja šīs zāles lieto kopā ar ADROVANCE.

Visticamāk, ka dažas zāles vai pārtikas piedevas, tai skaitā mākslīgie tauku aizvietotāji, minerāleļļas, ķermeņa svaru samazinošas zāles, orlistats un holesterīna līmeni pazeminošās zāles, holestiramīns un kolestipols, var aizkavēt ADROVANCE sastāvā esošā D vitamīna nokļūšanu organismā. Zāles pret lēkmēm (krampjiem) (piemēram, fenitoīns vai fenobarbitāls) var samazināt D vitamīna efektivitāti. Šādos gadījumos par D vitamīna papildus piedevām jāizlemj katram pacientam individuāli.

ADROVANCE kopā ar uzturu un dzērienu

Visticamāk, ka pārtika un dzērieni (tai skaitā minerālūdens) padarīs ADROVANCE mazāk efektīvu, ja tiks lietoti vienlaicīgi ar to. Tādēļ ir svarīgi, lai Jūs ievērotu visus norādījumus, kas minēti 3. punktā. Jums jāpagaida vismaz 30 minūtes, pirms lietojiet jebkādu pārtiku vai dzērienus, izņemot ūdeni.

Grūtniecība un barošana ar krūti

ADROVANCE ir domāts tikai sievietēm pēcmenopauzes periodā. Nedrīkst lietot ADROVANCE, ja Jums iestājusies grūtniecība vai ja Jums šķiet, ka varētu būt iestājusies grūtniecība vai Jūs barojat bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ir saņemti ziņojumi par ADROVANCE blakusparādībām (piemēram, neskaidra redze, reibonis un stipras kaulu muskuļu vai locītavu sāpes), kas varētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus (skatīt 4. punktu). Ja Jūs novērojat jebkuru no šīm blakusparādībām, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus, līdz Jūs jūtaties labāk.

ADROVANCE satur laktozi un saharozi.

Ja ārsts Jums kādreiz ir teicis, ka Jums ir dažu cukuru nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

ADROVANCE satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot ADROVANCE

Vienmēr lietojiet ADROVANCE saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Lietojiet vienu ADROVANCE tableti vienu reizi nedēļā.

Rūpīgi ievērojiet lietošanas noteikumus.

- 1) Izvēlieties nedēļas dienu, kura Jums šķiet vispiemērotākā. Katru nedēļu izvēlētajā dienā lietojiet vienu ADROVANCE tableti.

Ir ļoti svarīgi ievērot sekojošo 2), 3), 4) un 5) lietošanas norādījumu, lai ADROVANCE tablete ātri nokļūtu Jūsu kuņģī, un samazinātos barības vada (cauruļveida orgāns, kas savieno Jūsu muti ar kuņģi) kairinājuma iespēja.

- 2) No rīta pēc piecelšanās un pirms dienas pirmās maltītes, dzēriena vai citu zāļu lietošanas, norijiet veselu ADROVANCE tableti, uzdzerot pilnu glāzi ar ūdeni (nelietot minerālūdeni) (ne mazāk kā 200 ml), lai ADROVANCE pietiekami uzsūcas.
 - Nedrīkst lietot minerālūdeni (gāzētu vai negāzētu).
 - Nedrīkst lietot kafiju vai tēju.
 - Nedrīkst lietot sulu vai pienu.

Tableti nedrīkst smalcināt, kost, vai atļaut tai izšķīst mutē, jo var rasties mutes čūlas.

- 3) Nedrīkst atgulties – Jums jā saglabā vertikāls stāvoklis (sēdus, stāvus vai staigājot) – vismaz 30 minūtes pēc tabletes norīšanas. Jūs nedrīkstat atgulties līdz pat dienas pirmajai maltītei.
- 4) Nelietojiet ADROVANCE tableti pirms gulētiešanas vai pirms piecelšanās.
- 5) Ja tabletes lietošanas laikā Jūs novērojat rīšanas grūtības vai sāpes, sāpes krūškurvī vai dedzināšanu, vai tās paasināšanos, pārtrauciet ADROVANCE lietošanu un informējiet par to ārstu.
- 6) Pēc ADROVANCE tabletes norīšanas jāpaiet vismaz 30 minūtēm pirms sākat dienas pirmo maltīti, dzerat dzērienu vai lietojat citas zāles, tai skaitā antacīdos līdzekļus, kalciju saturošus uztura bagātinātājus un vitamīnus. ADROVANCE ir efektīvs tikai tad, ja to lieto tukšā dūšā.

Ja esat lietojis ADROVANCE vairāk nekā noteikts

Ja kļūdas pēc esat lietojis vairāk tablešu nekā noteikts, izdzeriet pilnu glāzi ar pienu, un nekavējoties informējiet ārstu. Neizraisiet sev vemšanu, un neatgulties.

Ja esat aizmirsis lietot ADROVANCE

Ja esat aizmirsis lietot ADROVANCE, iedzeriet tableti tās dienas rītā, tiklīdz atcerieties. *Nelietojiet divas tabletes vienā dienā.* Turpiniet lietot pa vienai tabletei reizi nedēļā Jūsu izvēlētajā dienā.

Ja Jūs pārtraucat lietot ADROVANCE

Ir svarīgi, lai Jūs turpinātu lietot ADROVANCE tik ilgi, cik ārsts parakstījis zāles. Tā kā nav zināms, cik ilgu laiku Jums jālieto ADROVANCE, Jums ar savu ārstu periodiski jākonsultējas par nepieciešamību turpināt šo zāļu lietošanu, lai noteiktu, vai ADROVANCE Jums joprojām ir piemērots.

Lietotāja karte ievietota ADROVANCE kastītē. Tā satur svarīgu informāciju, kas atgādina kā pareizi lietot ADROVANCE.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties kontaktējieties ar ārstu, ja Jūs novērojat sekojošās blakusparādības, kas varētu būt nopietnas un kuru gadījumā Jums varētu būt nepieciešama neatliekamā medicīniskā palīdzība:

Bieži (var skart 1 no 10 cilvēkiem):

- grēmas; apgrūtināta rīšana; sāpes rīšanas laikā; barības vada čūlas (barības vads – cauruļveida orgāns, kas savieno muti ar kuņģi), kas var izraisīt sāpes krūšu kurvī, dedzināšanu vai sāpes rīšanas laikā vai apgrūtinātu norīšanu.

Reti (var skart 1 no 1000 cilvēkiem):

- tādas alerģiskās reakcijas kā nātrene; sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkums, kas varētu apgrūtināt elpošanu vai rīšanu; smagas ādas reakcijas;
- sāpes mutē un/vai žoklī, pietūkums vai čūlas mutes iekšpusē, nejutīgums vai smaguma sajūta žoklī vai zoba izkrišana. Tās varētu būt žokļa kaulaudu bojājuma pazīmes (osteonekroze), kas galvenokārt saistīta ar kavētu dzīšanu un infekciju, bieži pēc zoba izraušanas. Gadījumā, ja Jums rodas šādi simptomi, sazinieties ar savu ārstu un zobārstu;
- retos gadījumos varētu rasties netipiski augšstilba kaula lūzumi, it īpaši pacientiem, kuri saņem ilgstošu osteoporozes ārstēšanu. Ja Jums attīstās sāpes, vājums vai diskomforta sajūta augšstilba, gūžas vai cirkšņa apvidū, pastāstiet par to savam ārstam, jo tās varētu būt augšstilba kaula iespējama lūzuma agrīnas pazīmes;
- kaulu, muskuļu un/vai locītavu stipras sāpes.

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- neparasti citu, nevis augšstilba kaula, lūzumi.

Citas blakusparādības ir

Ļoti bieži (var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- kaulu, muskuļu un/vai locītavu sāpes, dažreiz smagas.

Bieži (var skart 1 no 10 cilvēkiem):

- locītavu pietūkums;
- sāpes vēderā; diskomforta sajūta kuņģī vai atraugas pēc ēšanas; aizcietējums; pilnuma vai uzpūšanās sajūta kuņģī; caureja; meteorisms;
- matu izkrišana, nieze;
- galvassāpes, reibonis;
- nogurums, roku vai kāju pietūkums.

Retāk (var skart 1 no 100 cilvēkiem):

- slikta dūša; vemšana;
- barības vada (cauruļveida orgāns, kas savieno muti ar kuņģi) vai kuņģa kairinājums vai iekaisums;
- melni vai darvai līdzīgi izkārnījumi;
- neskaidra redze, acu sāpes vai apsārtums;
- izsitumi; ādas apsārtums;
- pārejoši gripai līdzīgi simptomi, kā smeldzošas muskuļu sāpes, slikta pašsajūta, reizēm ar drudzi, parasti terapijas sākumā;
- garšas sajūtas traucējumi.

Reti (var skart 1 no 1000 cilvēkiem):

- zema kalcija līmeņa simptomi, tai skaitā muskuļu krampji vai spazmas un/vai tirpšanas sajūta pirkstos vai ap muti;
- kuņģa vai peptiskā čūla (reizēm smaga vai ar asiņošanu);
- barības vada (cauruļveida orgāns, kas savieno muti ar kuņģi) sašaurinājums;
- izsitumu paasinājums saules staru ietekmē;
- mutes čūlas.

Ļoti reti (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- ja Jums ir sāpes ausī, izdalījumi no auss un/vai auss infekcija, konsultējieties ar ārstu. Šīs var būt auss kaulu bojājuma pazīmes.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt ADROVANCE

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „Derīgs līdz” un „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā blistera iepakojumā. Sargāt no gaismas un mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko ADROVANCE satur

Aktīvās vielas ir alendronskābe un holekalciferols (D₃ vitamīns). Katra ADROVANCE 70 mg/2800 SV tablete satur 70 mg alendronskābes (nātrija trihidrāta veidā) un 70 mikrogramu (2800 SV) holekalciferola (D₃ vitamīna). Katra ADROVANCE 70 mg/5600 SV tablete satur 70 mg alendronskābes (nātrija trihidrāta veidā) un 140 mikrogramu (5600 SV) holekalciferola (D₃ vitamīna).

Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze (E460), bezūdens laktoze (skatīt 2. punktu), vidējas virknes triglicerīdi, želatīns, kroskarmelozes nātrija sāls, saharoze (skatīt 2. punktu),

koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts (E572), butilēts hidroksitoluols (E321), modificēta cieta (kukurūzas) un nātrija alumīnija silikāts (E554).

ADROVANCE ārējais izskats un iepakojums

ADROVANCE 70 mg/2800 SV tabletēm ir neregulārās kapsulas forma, tās ir baltas vai pelēkbaltas, kurām vienā pusē iegravēts kaula attēls un otrā pusē uzraksts '710'.

ADROVANCE 70 mg/2800 SV tabletes ir pieejamas kastītēs pa 2, 4, 6 vai 12 tabletēm.

ADROVANCE 70 mg/5600 SV tabletēm ir neregulārā taisnstūra forma, tās ir baltas vai pelēkbaltas, kurām vienā pusē iegravēts kaula attēls un otrā pusē uzraksts '270'.

ADROVANCE 70 mg/5600 SV tabletes ir pieejamas kastītēs pa 2, 4 vai 12 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nīderlande

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Organon Belgium
Tél/Tel: 0080066550123 (+3222418100)
dpoc.belux@organon.com

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

N.V. Organon
Τηλ: +30-216 6008607

España

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

Addenda Pharma S.r.l.,
Tel: +39-06-9139 3303
addendapharma@legalmail.it

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

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

Portugal

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

România

Organon Biosciences S.R.L.
Tel: +40 21527 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}>

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.