

**I PIELIKUMS**

**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

FOSAVANCE 70 mg/2800 SV tabletes

FOSAVANCE 70 mg/5600 SV tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

FOSAVANCE 70 mg/2800 SV tabletes

Katra tablete satur 70 mg alendronskābes (*alendronic acid*) nātrija trihidrāta veidā un 70 mikrogramu (2800 SV) holekalciferola (*colecalfiferol*) (D<sub>3</sub> vitamīna).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

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

FOSAVANCE 70 mg/5600 SV tabletes

Katra tablete satur 70 mg alendronskābes (*alendronic acid*) nātrija trihidrāta veidā un 140 mikrogramu (5600 SV) holekalciferola (*colecalfiferol*) (D<sub>3</sub> 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

FOSAVANCE 70 mg/2800 SV tabletes

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

FOSAVANCE 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

FOSAVANCE 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 FOSAVANCE devu, viņiem ir jāiedzer tablete no rīta, pēc tam, kad viņi par to ir atcerējušies. Pacienti 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, FOSAVANCE ir indicēts ilgstošai lietošanai. Optimālais osteoporozes ārstēšanas laiks ar bisfosfonātiem nav noteikts. Periodiski jāizvērtē nepieciešamība turpināt ārstēšanu, vadoties pēc katra slimnieka stāvokļa un izvērtējot FOSAVANCE ieguvuma/riska faktoros, it īpaši pēc 5 vai vairāk gadu ilgas lietošanas.

Pacientiem jāsaņem papildus kalcijš, 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.

#### FOSAVANCE 70 mg/2800 SV tabletes

Nav pētīta FOSAVANCE D<sub>3</sub> vitamīna deva 2800 SV reizi nedēļā ekvivalence D vitamīna dienas devai pa 400 SV.

#### FOSAVANCE 70 mg/5600 SV tabletes

Nav pētīta FOSAVANCE D<sub>3</sub> vitamīna deva 5600 SV reizi nedēļā ekvivalence D vitamīna dienas devai 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, FOSAVANCE neiesaka lietot nepietiekamās pieredzes dēļ. Devas korekcija nav nepieciešama pacientiem ar kreatinīna klīrensu virs 35 ml/min.

#### *Pediātriskā populācija*

FOSAVANCE drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem līdz 18 gadiem, jo dati par alendronskābes un holekalciiferola 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:

FOSAVANCE 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):

- FOSAVANCE ir jānorij tikai no rīta pēc piecelšanās, uzdzerot pilnu glāzi ūdens (ne mazāk kā 200 ml).
- Pacientiem jānorij tikai vesela FOSAVANCE 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 FOSAVANCE lietošanas un ne ātrāk kā pēc pirmās rīta maltītes ieturēšanas.
- FOSAVANCE 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, disfāgiju, 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 Bareta 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, disfāgija, 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 ievadāmie 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 (vislielākā ir zoledronskābei), lietošanas veids (skatīt iepriekš) un kumulatīvā deva;
- vēzis, ķīmijterapija, staru terapija, kortikosteroīdi, angiogēnēzes 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 ieguvuma 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*

FOSAVANCE 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 FOSAVANCE 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 FOSAVANCE nav piemērots D vitamīna deficīta korekcijai. Šādā gadījumā pacientiem FOSAVANCE terapijas laikā jākontrolē kalcija līmenis asinīs un hipokalciēmijas simptomi.

Alendronātam piemīt spēja palielināt minerālu 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

D<sub>3</sub> vitamīns var palielināt hiperkalciēmiju un/vai hiperkalciūriju, ja to ordinē pacientiem ar slimībām, kas saistītas ar neregulētu kalcitriola pārprodukciju (piemēram, leikozi, limfomu, sarkoidozi). Šiem pacientiem jākontrolē kalcija līmenis urīnā un serumā.

D<sub>3</sub> 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 malabsorbciju vai 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 tās 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**

FOSAVANCE ir indicēts lietošanai tikai sievietēm pēc menopauzes, un tādēļ to nedrīkst lietot sievietes grūtniecības periodā un bērna 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 hipokalciēmiju (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pētījumi dzīvniekiem ar lielām D vitamīna devām liecināja par hiperkalciēmiju un reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). FOSAVANCE 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. FOSAVANCE 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**

FOSAVANCE neietekmē, vai arī nedaudz tieši ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti 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 atvilknis (> 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 ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Biežums</b>	<b>Blakusparādības</b>
<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 <sup>§</sup>
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Bieži	galvassāpes, reibonis <sup>†</sup>
	Retāk	disgeisija <sup>†</sup>
<i>Acu bojājumi</i>	Retāk	acs iekaisums (uveīts, sklerīts vai episklerīts)
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	Bieži	vertigo <sup>†</sup>
	Ļoti reti	ārējā dzirdes kanāla osteonekroze (bisfosfonātu klases nevēlamā blakusparādība)
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</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 <sup>†</sup>
	Reti	barības vada striktūras*, orofaringeālās čūlas*, kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas bojājumi (perforācijas, čūlas, asiņošana) <sup>§</sup>
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	Bieži	alopēcija <sup>†</sup> , nieze <sup>†</sup>
	Retāk	izsitumi, eritēma
	Reti	izsitumi ar paaugstinātu jutību pret gaismu, smagas ādas reakcijas, ieskaitot Stīvensa Džonsona sindromu un toksisko epidermālo nekrolīzi <sup>‡</sup>
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	Ļoti bieži	skeleta-muskuļu (kaulu, muskuļu vai locītavu) sāpes, dažreiz smagas <sup>†§</sup>
	Bieži	locītavu pietūkums <sup>†</sup>
	Reti	žokļa osteonekroze <sup>‡§</sup> , netipiski subtrohanteri un diafizāri augšstilba kaula lūzumi (bisfosfonātu klasei raksturīgas blakusparādības)
	Nav zināms	netipiski citu kaulu lūzumi
<b>Vispārējie traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	Bieži	astēnija <sup>†</sup> , perifērā tūska <sup>†</sup>
	Retāk	pārejoši simptomi, tādi kā akūtās fāzes atbildes reakcijas (mialģija, savārgums un reti – drudzis), parasti saistīti ar terapijas uzsākšanu <sup>†</sup>
<sup>§</sup> Skatīt 4.4. apakšpunktu <sup>†</sup> Biežums klīniskajos pētījumos zāļu un placebo grupās bija līdzīgs. <sup>*</sup> Skatīt 4.2. un 4.4 apakšpunktu <sup>‡</sup> 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 gadiem 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*

Iekšējās 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. FOSAVANCE 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 D<sub>3</sub> 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 normāls kauls.

#### *Holekalciferols (D<sub>3</sub> vitamīns)*

D<sub>3</sub> vitamīns veidojas ādā, ultravioletās gaismas ietekmē pārveidojoties no 7-dehidroholesterīna par D<sub>3</sub> vitamīnu. Ja saules gaismas iedarbība ir nepietiekama, D<sub>3</sub> vitamīns jāuzņem ar pārtikas piedevām. D<sub>3</sub> vitamīns aknās pārveidojas par D<sub>3</sub> 25-hidroksivitamīnu, kur, kamēr nepieciešams, tas tiek uzglabāts. Pārveidošanās par aktīvu kalciju-mobilizējošo hormonu D<sub>3</sub> 1,25-dihidroksivitamīnu (kalcitriolu) notiek nierēs, hidroksilācijas procesā. D<sub>3</sub> 1,25-dihidroksivitamīns pamatā palielina gan kalcija, gan fosfātu absorbciju zarnās, kā arī regulē kalcija līmeni asinīs, kalcija un fosfātu ekskrēciju, kaulu formāciju un kaulu resorbciju.

D<sub>3</sub> vitamīns ir nepieciešams normāla kaula veidošanās procesā. D 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

#### *FOSAVANCE pētījumi*

FOSAVANCE mazākās devās (alendronāts 70 mg/D<sub>3</sub> vitamīns 2800 SV) ietekme uz D vitamīnu tika noteikta 15 nedēļu ilgā, daudz nacionālā pētījumā 682 osteoporotiskām sievietēm pēcmenopauzes 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 FOSAVANCE 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 %) FOSAVANCE (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 FOSAVANCE (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 FOSAVANCE (70 mg/2800 SV), 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) FOSAVANCE (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.

FOSAVANCE mazākās devas (alendronāts 70 mg/ D<sub>3</sub> vitamīns 2800 SV) plus papildus 2800 SV D<sub>3</sub> vitamīna ar kopējo devu 5600 SV (D<sub>3</sub> vitamīna daudzums FOSAVANCE lielākajā devā) vienu reizi nedēļā iedarbību pētīja 24 nedēļu ilgā pagarinājuma pētījumā, kur piedalījās 619 sievietes ar osteoporozī pēcmēnopauzes periodā. Pacientes D<sub>3</sub> vitamīna 2800 grupā lietoja FOSAVANCE (70 mg/2800 SV) (n=299) un pacientes D<sub>3</sub> vitamīna 5600 grupā lietoja FOSAVANCE (70 mg/2800 SV) plus papildus 2800 SV D<sub>3</sub> 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 D<sub>3</sub> vitamīna 5600 grupā (69 nmol/l [27,6 ng/ml]) kā D<sub>3</sub> vitamīna 2800 grupā (64 nmol/l [25,5 ng/ml]). 24 nedēļu pagarinājuma pētījuma pacientu ar D vitamīna nepietiekamību skaits procentos bija 5,4% D<sub>3</sub> vitamīna 2800 grupā, salīdzinot ar 3,2% D<sub>3</sub> vitamīna 5600 grupā. Pacientu ar D vitamīna deficītu skaits procentos bija 0,3% D<sub>3</sub> vitamīna 2800 grupā, salīdzinot - nulle D<sub>3</sub> 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 pēcmēnopauzes 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 paaugstināšanās arī citās skeleta vietās abām grupām bija līdzīga.

Alendronāta ietekmi uz kaulu masu un lūzumu biežumu sievietēm pēcmēnopauzes 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  $\geq 1$  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 sievietu 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  $\geq 1$  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 FOSAVANCE (70 mg/2800 SV) tabletēs un kombinētajās FOSAVANCE (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 [<sup>14</sup>C] 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, renālais 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 ekskrecijā caur šīm sistēmām cilvēkiem.

### Holekalciferols

#### *Uzsūkšanās*

Veseliem pieaugušajiem (vīriešiem un sievietēm), lietojot FOSAVANCE 70 mg/2800 SV tabletes pēc naktsmiera tukšā dūšā un divas stundas pirms brokastīm, vidējais laukums zem seruma koncentrācijas laika līknes (AUC<sub>0-120 st.</sub>) D<sub>3</sub> vitamīnam (nav piemērots endogēnajam D<sub>3</sub> vitamīna līmenim) bija 296,4 ng•st./ml. Vidējā maksimālā D<sub>3</sub> vitamīna koncentrācija serumā (C<sub>max</sub>) bija 5,9 ng/ml, un mediānais laiks maksimālās seruma koncentrācijas sasniegšanai (T<sub>max</sub>) bija 12 stundas. FOSAVANCE D<sub>3</sub> vitamīna (2800 SV) biopieejamība ir līdzīga tikai D<sub>3</sub> vitamīna (2800 SV) biopieejamībai.

Veseliem pieaugušajiem (vīriešiem un sievietēm), lietojot FOSAVANCE 70 mg/5600 SV tabletes pēc naktsmiera tukšā dūšā un divas stundas pirms brokastīm, vidējais laukums zem seruma koncentrācijas laika līknes (AUC<sub>0-80 st.</sub>) D<sub>3</sub> vitamīnam (nav piemērots endogēnajam D<sub>3</sub> vitamīna līmenim) bija 490,2 ng•st./ml. Vidējā maksimālā D<sub>3</sub> vitamīna koncentrācija serumā (C<sub>max</sub>) bija 12,2 ng/ml, un mediānais laiks maksimālās seruma koncentrācijas sasniegšanai (T<sub>max</sub>) bija 10,6 stundas. FOSAVANCE D<sub>3</sub> vitamīna 5600 SV biopieejamība ir līdzīga tikai D<sub>3</sub> vitamīna 5600 SV biopieejamībai.

#### *Izkliede*

Pēc uzsūkšanās D<sub>3</sub> vitamīns nokļūst asinīs kā daļa no hilomikrona. D<sub>3</sub> vitamīns strauji izplatās, galvenokārt aknās, kur metabolizējas par D<sub>3</sub> 25-hidroksivitamīnu, kas ir galvenā uzkrājuma forma. Mazāks daudzums nokļūst muskuļu un tauku šūnās, un tur uzkrājas D<sub>3</sub> vitamīna veidā, lai vēlāk nokļūtu cirkulatorajā sistēmā. Cirkulējošais D<sub>3</sub> vitamīns saistās ar D vitamīnu veidojošajām olbaltumvielām.

#### *Biotransformācija*

D<sub>3</sub> vitamīns aknās strauji metabolizējas par D<sub>3</sub> 25-hidroksivitamīnu hidroksilācijas ceļā, un pēc tam nierēs metabolizējas par D<sub>3</sub> 1,25-dihidroksivitamīnu, kas ir bioloģiski aktīvā forma. Tālāka hidroksilācija notiek pirms eliminācijas. Neliels D<sub>3</sub> vitamīna daudzums pirms eliminācijas tiek pakļauts glikuronizācijai.

### *Eliminācija*

Ja radioaktīvi iezīmētu D<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> vitamīna eliminācijas pusperiods serumā pēc iekšķīgas FOSAVANCE (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, jādoma, 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  
Koloīdālais 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 blistera iepakojumā. Sargāt no gaismas un mitruma.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

#### FOSAVANCE 70 mg/2800 SV tabletes

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

#### FOSAVANCE 70 mg/5600 SV tabletes

Alumīnija/alumīnija blisteri, iepakoti kartona kastītē 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)**

FOSAVANCE 70 mg/2800 SV tabletes

EU/1/05/310/001 – 2 tabletes

EU/1/05/310/002 – 4 tabletes

EU/1/05/310/003 – 6 tabletes

EU/1/05/310/004 – 12 tabletes

FOSAVANCE 70 mg/5600 SV tabletes

EU/1/05/310/006 – 2 tabletes

EU/1/05/310/007 – 4 tabletes

EU/1/05/310/008 – 12 tabletes

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2005. gada 24. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 24. aprīlis

## **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

Drukātajā 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 atsauces 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**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

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

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

FOSAVANCE 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) holecalciferola (D<sub>3</sub> 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/1/05/310/001 (2 tabletes)  
EU/1/05/310/002 (4 tabletes)  
EU/1/05/310/003 (6 tabletes)  
EU/1/05/310/004 (12 tabletes)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

FOSAVANCE  
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 FOSAVANCE 70 mg/2800 SV**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

FOSAVANCE 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 FOSAVANCE 70 mg/5600 SV**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

FOSAVANCE 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 (D<sub>3</sub> 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/1/05/310/006 (2 tabletes)  
EU/1/05/310/007 (4 tabletes)  
EU/1/05/310/008 (12 tabletes)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

FOSAVANCE  
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 FOSAVANCE 70 mg/5600 SV**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

FOSAVANCE 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 FOSAVANCE 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 **FOSAVANCE** tableti, uzdzertot pilnu glāzi ar ūdeni (nelietot minerālūdeni).
- 3. Turpiniet ierastās rīta aktivitātes.** Jūs varat sēdēt, stāvēt vai staigāt – tikai palieciat vertikālā stāvoklī. Nedrīkst gulēt, ēst, dzert vai lietot citas zāles vismaz vēl 30 minūtes. Nedrīkst atgulties līdz pat dienas pirmajai maltītei.
- 4. Atcerieties, ka FOSAVANCE jālieto katru nedēļu vienu reizi** Jūsu izvēlētajā dienā tik ilgi, cik noteicis ārsts.

**Ja aizmirstat lietot kārtējo devu,** iedzeriet tikai vienu **FOSAVANCE** 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 **FOSAVANCE** tabletes, ir pievienotajā lietošanas instrukcijā. Lūdzu, izlasiet to rūpīgi.

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

**FOSAVANCE 70 mg/2800 SV tabletes**

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

## **1. Kas ir FOSAVANCE un kādam nolūkam to lieto**

### **Kas ir FOSAVANCE?**

FOSAVANCE ir tabletes, kas satur divas aktīvās vielas, alendronskābi (parasti sauktu par alendronātu) un holekalciferolu, kas zināms kā D<sub>3</sub> 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 osteoporozi. Smaga D vitamīna deficīta gadījuma var rasties muskuļu vājums, kas var izraisīt kritienus un paaugstināt lūzumu risku.

### **Kādam nolūkam lieto FOSAVANCE?**

Ārsts ir izrakstījis Jums FOSAVANCE, lai ārstētu osteoporozi, un tādēļ, ka Jums ir D vitamīna nepietiekamības risks. Tassamazina mugurkaula un gūžas kaula lūzumu risku sievietēm pēcmenopauzes periodā.

### **Kas ir osteoporoze?**

Osteoporoze 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 osteoporozei 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 plaukstas locītavā, un var izraisīt ne tikai sāpes, bet arī tādas ievērojamas problēmas kā stājas traucējumi (izliekums kupra veidā) un kustīguma samazināšanās.

### **Kā var ārstēt osteoporozi?**

Papildus terapijai ar FOSAVANCE, 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 FOSAVANCE lietošanas**

### **Nelietojiet FOSAVANCE 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 aprūtināta 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 FOSAVANCE lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ir nieru funkcijas traucējumi,
- Jums ir, vai nesēn ir bijuši jebkādi rīšanas vai gremošanas traucējumi,
- ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir Bareta 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 angioģenēzes 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 FOSAVANCE veikt zobu pārbaudi.

Lietojot terapijā FOSAVANCE ir svarīgi uzturēt labu mutes dobuma higiēnu. Visā ārstēšanas laikā Jums regulāri jāveic zobu pārbaudes un jāsažinās 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 FOSAVANCE lietošanas. Šīs blakusparādības paasinās pacientiem, kuri turpina lietot FOSAVANCE pēc iepriekš aprakstīto simptomu parādīšanās.

### **Bērni un pusaudži**

FOSAVANCE nedrīkst lietot bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam.

### **Citas zāles un FOSAVANCE**

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 FOSAVANCE 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), var izraisīt gremošanas traucējumus. Tādēļ jāievēro piesardzība, ja šīs zāles lieto vienlaikus ar FOSAVANCE.

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 FOSAVANCE 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.

### **FOSAVANCE kopā ar uzturu un dzērienu**

Visticamāk, ka pārtika un dzērieni (tai skaitā minerālūdens) padarīs FOSAVANCE 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**

FOSAVANCE ir domāts tikai sievietēm pēcmenopauzes periodā. Nedrīkst lietot FOSAVANCE, 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 FOSAVANCE blakusparādībām (piemēram, neskaidra redze, reibonis un stipras kaulu, muskuļu vai locītavu sāpēs), kas varētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus (skatīt 4. punktu). Ja Jūs novērojat jebkuru no šīm blakusparādībām, Jūs nedrīkst vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus, līdz Jūs jūtaties labāk.

### **FOSAVANCE satur laktozi un saharozi.**

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

### **FOSAVANCE satur nātriju.**

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

### 3. Kā lietot FOSAVANCE

Vienmēr lietojiet FOSAVANCE saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

#### **Lietojiet vienu FOSAVANCE tableti vienu reizi nedēļā.**

Rūpīgi ievērojiet lietošanas noteikumus.

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

Ir ļoti svarīgi ievērot sekojošo 2), 3), 4) un 5) lietošanas norādījumu, lai FOSAVANCE 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 FOSAVANCE tableti, uzdzerot pilnu glāzi ar ūdeni (nelietot minerālūdeni) (ne mazāk kā 200 ml), lai FOSAVANCE 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 FOSAVANCE 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 FOSAVANCE lietošanu un informējiet par to ārstu.
- 6) Pēc FOSAVANCE 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. FOSAVANCE ir efektīvs tikai tad, ja to lieto tukšā dūšā.

#### **Ja esat lietojis FOSAVANCE 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 neatgulieties.

#### **Ja esat aizmirsis lietot FOSAVANCE**

Ja esat aizmirsis lietot FOSAVANCE, 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 FOSAVANCE**

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

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

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

#### 4. Iespējamās blakusparādības

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

**Nekavējoties informējiet ārstu**, ja novērojat jebkuras no sekojošajām blakusparādībām, kas var būt nopietnas un kuru gadījumā Jums var būt nepieciešama neatliekamā 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, iespējams, var 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 kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt FOSAVANCE**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „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 apkārtni.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko FOSAVANCE satur**

Aktīvās vielas ir alendronskābe un holekalciferols (D<sub>3</sub> vitamīns). Katra FOSAVANCE 70 mg/2800 SV tablete satur 70 mg alendronskābes (nātrija trihidrāta veidā) un 70 mikrogramu (2800 SV) holekalciferola (D<sub>3</sub> vitamīna). Katra FOSAVANCE 70 mg/5600 SV tablete satur 70 mg alendronskābes (nātrija trihidrāta veidā) un 140 mikrogramu (5600 SV) holekalciferola (D<sub>3</sub> 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 ciete (kukurūzas) un nātrija alumīnija silikāts (E554).

### **FOSAVANCE ārējais izskats un iepakojums**

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

FOSAVANCE 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'. FOSAVANCE 70 mg/5600 SV 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  
Belgija

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.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: +3 0 210 80091 11  
Mailbox@vianex.gr

**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

**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

**Portugal**

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: +351 218705500  
geral\_pt@organon.com

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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