

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

FOSAVANCE 70 mg/2.800 i.e. tablete

FOSAVANCE 70 mg/5.600 i.e. tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

FOSAVANCE 70 mg/2.800 i.e. tablete

Ena tableta vsebuje 70 mg alendronske kisline (v obliki natrijevega trihidrata) in 70 mikrogramov (2.800 i.e.) holekalciferola (vitamina D₃).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 62 mg laktoze (v obliki brezvodne laktoze) in 8 mg saharoze.

FOSAVANCE 70 mg/5.600 i.e. tablete

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

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 63 mg laktoze (v obliki brezvodne laktoze) in 16 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

FOSAVANCE 70 mg/2.800 i.e. tablete

tablete v obliki modificirane kapsule, bele do skoraj bele barve, ki imajo na eni strani vtisnjen obris kosti, na drugi pa oznako '710'

FOSAVANCE 70 mg/5.600 i.e. tablete

tablete v obliki modificiranega pravokotnika, bele do skoraj bele barve, ki imajo na eni strani vtisnjen obris kosti, na drugi pa oznako '270'

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo FOSAVANCE je indicirano za zdravljenje pomenopavzalne osteoporoze pri ženskah s tveganjem za pomanjkanje vitamina D. Zdravilo zmanjša tveganje za vertebralne zlome in za zlome kolka.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena tableta enkrat tedensko.

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

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

V kolikor je vnos s hrano nezadosten, morajo bolniki prejemati dodatke kalcija (glejte poglavje 4.4). O jemanju dodatkov vitamina D je treba presoditi pri vsakem bolniku posebej, pri tem pa upoštevati vnos vitamina D z vitamini in prehrano.

FOSAVANCE 70 mg/2.800 i.e. tablete

Ekvivalentnost vnosa 2.800 i.e. vitamina D₃ tedensko z zdravilom FOSAVANCE in 400 i.e. vitamina D pri dnevnemu odmerjanju ni bila preučevana.

FOSAVANCE 70 mg/5.600 i.e. tablete

Ekvivalentnost vnosa 5.600 i.e. vitamina D₃ tedensko z zdravilom FOSAVANCE in 800 i.e. vitamina D pri dnevnemu odmerjanju ni bila preučevana.

Starejši bolniki

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

Okvara ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic, pri katerih je kreatininski očistek manjši od 35 ml/min, zdravila FOSAVANCE zaradi pomanjkanja izkušenj ne priporočamo. Pri bolnikih, pri katerih je kreatininski očistek večji od 35 ml/min, prilagoditev odmerka ni potrebna.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila FOSAVANCE pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Ker podatkov o uporabi kombinacije alendronske kisline/holekalciferola ni na voljo, otroci, mlajši od 18 let, tega zdravila ne smejo jemati. Trenutno razpoložljivi podatki o uporabi alendronske kisline pri pediatrični populaciji so opisani v poglavju 5.1.

Način uporabe

peroralna uporaba

Za zadostno absorpcijo alendronata:

Zdravilo FOSAVANCE je treba vzeti izključno z navadno vodo (ne z mineralno vodo) najmanj 30 minut pred prvim dnevnim obrokom hrane in pijače ali zaužitjem drugih zdravil (vključno z antacidi, pripravki kalcija in vitamini). Druge pijače (vključno z mineralno vodo), hrana in nekatera zdravila lahko zmanjšajo absorpcijo alendronata (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

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

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

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nenormalnosti požiralnika in drugi dejavniki, ki upočasnjujejo praznjenje požiralnika, kot sta zožitev ali ahalazija.
- Nesposobnost stati ali sedeti vzravnano vsaj 30 minut.
- Hipokalcemija.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Alendronat

Neželeni učinki v zgornjem delu prebavil

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

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

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

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

Osteonekroza čeljusti

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

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

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

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

Med zdravljenjem naj se ti bolniki, če je mogoče, izognejo invazivnim zobozdravniškim posegom. Bolnikom, pri katerih med zdravljenjem z bisfosfonati pride do osteonekroze čeljusti, lahko zobozdravniški kirurški poseg stanje še poslabša. Za bolnike, ki zobozdravniški poseg potrebujejo, ni na voljo podatkov, ki bi kazali, ali prekinitev zdravljenja z bisfosfonati zmanjša tveganje za osteonekrozo čeljusti. Lečeči zdravnik naj zdravljenje prilagodi vsakemu posameznemu bolniku glede na njegovo oceno razmerja koristi/tveganja.

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

Osteonekroza zunanega slušnega kanala

Pri zdravljenju z bisfosfonati so poročali o osteonekrozi zunanega slušnega kanala, večinoma pri dolgoročnem zdravljenju. Med možne dejavnike tveganja za osteonekrozo zunanega slušnega kanala spadajo uporaba steroidov in kemoterapija in/ali lokalni dejavniki tveganja, kot sta okužba in poškodba. Možnost osteonekroze zunanega slušnega kanala je treba upoštevati pri bolnikih, ki prejemajo bisfosfonate in pri katerih se pojavljajo simptomi bolezni ušesa, kot sta bolečina ali izcedek, ali kronična vnetja ušesa.

Mišično-skeletne bolečine

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

Atipičen zlom stegenice

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

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

Atipični zlomi drugih kosti

Pri bolnikih, ki prejemajo dolgotrajno zdravljenje, so poročali tudi o atipičnih zlomih drugih kosti, kot sta podlahtnica in golenica. Kot pri atipičnih zlomih stegenice so se tudi ti zlomi pojavljali po minimalni poškodbi ali brez nje. Nekateri bolniki občutijo prodromalno bolečino pred pojavom popolnega zloma. V primerih zloma podlahtnice je to lahko povezano s ponavljajočim se obremenjevanjem kosti ob dolgotrajni uporabi pripomočkov za hojo.

Okvara ledvic

Bolnikom, pri katerih je kreatininski očistek manjši od 35 ml/min, zdravila FOSAVANCE ne priporočamo (glejte poglavje 4.2).

Presnova kosti in mineralov

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

Hipokalcemijo je treba korigirati pred začetkom zdravljenja z zdravilom FOSAVANCE (glejte poglavje 4.3). Pred začetkom jemanja tega zdravila je treba učinkovito zdraviti tudi ostale bolezni, ki vplivajo na presnovo mineralov (kot npr. pomanjkanje vitamina D in hipoparatiroidizem). Količina vitamina D v zdravilu FOSAVANCE ne zadošča za odpravo pomanjkanja vitamina D. Pri bolnikih s temi boleznimi je treba med zdravljenjem z zdravilom FOSAVANCE spremljati vrednost kalcija v serumu in simptome hipokalcemije.

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

Holekalciferol

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

Absorpcija vitamina D₃ je pri bolnikih z malabsorpcijo lahko premajhna.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje laktozo in saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Alendronat

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

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

Holekalciferol

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

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

Nosečnost

Podatkov o uporabi alendronata pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja. Alendronat, ki so ga dajali brejim podganam, je povzročil distocijo, povezano s hipokalcemijo (glejte poglavje 5.3). Študije na živalih so pri velikih odmerkih vitamina D pokazale hiperkalcemijo in škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila FOSAVANCE se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Ni znano, ali se alendronat/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Holekalciferol in nekateri njegovi aktivni presnovki se izločajo v materino mleko. Zdravila FOSAVANCE se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo FOSAVANCE nima neposrednega vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri bolnikih se lahko pojavijo določeni neželeni učinki (npr. zamegljen vid, omotica in hude bolečine v kosteh, mišicah ali sklepih (glejte poglavje 4.8)), ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najbolj pogosto so poročali o neželenih učinkih v zgornjem delu prebavil, vključno z bolečino v trebuhu, dispepsijo, razjedo požiralnika, disfagijo, napetim trebuhom in refluksom kisline (> 1 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

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

Pri kombinaciji alendronata in holekalciferola niso ugotovili dodatnih neželenih učinkov.

Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	Redki	preobčutljivostne reakcije, vključno s koprivnico in angioedemom
Presnovne in prehranske motnje	Redki	simptomatska hipokalcemija, pogosto v povezavi s predisponirajočimi stanji [§]
Bolezni živčevja	Pogosti	glavobol, omotica [†]
	Občasni	disgevizija [†]
Očesne bolezni	Občasni	vnetje oči (uveitis, skleritis ali episkleritis)
Ušesne bolezni vključno z motnjami labirinta	Pogosti	vrtočlavica [†]
	Zelo redki	osteonekroza zunanjega slušnega kanala (neželeni učinek skupine bisfosfonatov)
Bolezni prebavil	Pogosti	bolečine v trebuhu, dispepsija, zaprtje, driska, vetrovi, razjeda požiralnika*, disfagija*, abdominalna distenzija, refluks kisline
	Občasni	navzea, bruhanje, gastritis, ezofagitis*, erozije požiralnika*, melena [†]
	Redki	striktura požiralnika*, razjede ust in žrela*; PUK (perforacije, ulkusi ali krvavitve) v zgornjem delu prebavil [§]
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	alopecija [†] , pruritus [†]
	Občasni	izpuščaj, eritem
	Redki	izpuščaj z občutljivostjo na svetlobo, hude kožne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo [‡]
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	mišično-skeletne bolečine (v kosteh, mišicah ali sklepih), ki so včasih hude ^{†§}
	Pogosti	otekli sklepi [†]
	Redki	osteonekroza čeljusti ^{‡§} , atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice (za bisfosfonate značilen neželeni učinek)
	Neznana pogostnost	atipični zlomi drugih kosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	astenija [†] , periferni edemi [†]
	Občasni	prehodni simptomi kot pri akutni reakciji (mialgija, oslabelost in redko zvišana telesna temperatura), značilno za začetek zdravljenja [†]
[§] Glejte poglavje 4.4 [†] V kliničnih preskušanjih je bila pogostnost v skupini, ki je prejela zdravilo, podobna kot v skupini, ki je prejela placebo. [*] Glejte poglavji 4.2 in 4.4 [‡] Ta neželeni učinek so opazili v obdobju trženja. Pogostnost redko je bila ocenjena na podlagi ustreznih kliničnih preskušanj.		

Opis izbranih neželenih učinkov

Atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice

Čeprav je patofiziologija nejasna, dosledni dokazi iz epidemioloških študij kažejo na povečano tveganje za atipične subtrohanterne zlome stegenice in zlome diafize stegenice pri dolgotrajnem zdravljenju postmenopavzne osteoporoze z bisfosfonati, zlasti po uporabi, ki je daljša od treh do petih let. Absolutno tveganje za atipične subtrohanterne zlome stegenice in zlome diafize stegenice (za bisfosfonate značilen neželeni učinek) ostaja redko.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Alendronat

Simptomi

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

Obvladovanje

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

Holekalciferol

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Alendronat

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

Holekalciferol (vitamin D₃)

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

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

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

Klinična učinkovitost in varnost

Študije z zdravilom FOSAVANCE

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

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

Študije z alendronatom

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

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

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

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

- FIT 1: Triletna študija pri 2.027 bolnicah, ki so imele ob začetku študije vsaj en (kompresijski) zlom vretenca. V tej študiji je dnevno zdravljenje z alendronatom zmanjšalo pojavnost enega ali več novih zlomov vretenc za 47 % (alendronat 7,9 % v primerjavi s placebom 15,0 %). Statistično značilno zmanjšanje je bilo ugotovljeno tudi za pojavnost zlomov kolka (1,1 % v primerjavi z 2,2 %, 51 % zmanjšanje).
- FIT 2: Štiriletna študija pri 4.432 bolnicah z nizko kostno maso, vendar na začetku brez zloma vretenca. V tej študiji so pri analizi podskupine žensk z osteoporozo (37 % svetovne populacije, ki ustreza že omenjeni definiciji osteoporoze) opazili pomembno razliko v pojavnosti zlomov kolka (alendronat 1,0 % v primerjavi s placebom 2,2 %, 56 % zmanjšanje) in v pojavnosti ≥ 1 zlomov vretenc (2,9 % v primerjavi s 5,8 %, 50 % zmanjšanje).

Izvidi laboratorijskih preiskav

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

Pediatrična populacija

Natrijev alendronat so preučevali na majhnem številu bolnikov z imperfektno osteogenezo, mlajših od 18 let. Rezultati, ki bi podprli uporabo natrijevega alendronata pri pediatričnih bolnikih z imperfektno osteogenezo, so pomanjkljivi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Alendronat

Absorpcija

Po peroralni uporabi (zjutraj na tešče in dve uri pred standardiziranim zajtrkom) je bila pri ženskah povprečna biološka uporabnost alendronata za odmerke od 5 do 70 mg v primerjavi z intravenskim referenčnim odmerkom 0,64 %. Biološka uporabnost se je pri zaužitju alendronata eno uro ali pol ure

pred standardiziranim zajtrkom podobno zmanjšala na ocenjenih 0,46 % oz. 0,39 %. V študijah osteoporoze je bil alendronat učinkovit pri jemanju vsaj 30 minut pred prvim dnevnim obrokom hrane ali pijače.

Alendronat v kombinirani tableti FOSAVANCE (70 mg/2.800 i.e.) in kombinirani tableti FOSAVANCE (70 mg/5.600 i.e.) je bioekvivalenten alendronatu v 70 mg tableti.

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

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

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

Izločanje

Po enkratnem intravenskem odmerku [¹⁴C]alendronata se je približno 50 % radioaktivnosti izločilo z urinom v 72 urah; v blatu so našli le malo ali nič radioaktivnosti. Po enkratnem 10 mg intravenskem odmerku je bil ledvični očistek alendronata 71 ml/min, sistemski očistek pa ni presegel 200 ml/min. Za več kot 95 % so plazemske koncentracije padle v 6 urah po intravenski aplikaciji. Terminalni razpolovni čas pri ljudeh po oceni presega 10 let, kar odraža sproščanje alendronata iz okostja. Alendronat se ne izloča preko kislinskih ali bazičnih transportnih sistemov v ledvicah podgan in zato ni pričakovati, da bi pri ljudeh vplival na izločanje drugih zdravil po tej poti.

Holekalciferol

Absorpcija

Pri zdravih odraslih preiskovancih (moških in ženskah) je po zaužitju FOSAVANCE 70 mg/2.800 i.e. tablet zjutraj na tešče in dve uri pred obrokom povprečna površina pod krivuljo serumska koncentracija-čas ($AUC_{0-120 \text{ ur}}$) za vitamin D₃ (neprilagojen endogenim vrednostim vitamina D₃) znašala 296,4 ng•h/ml. Povprečna maksimalna serumska koncentracija (C_{max}) vitamina D₃ je znašala 5,9 ng/ml, mediana časa do maksimalne serumske koncentracije (T_{max}) pa je bila 12 ur. Biološka uporabnost 2.800 i.e. vitamina D₃ v zdravilu FOSAVANCE je podobna kot pri zaužitju 2.800 i.e. vitamina D₃ samega.

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

Porazdelitev

Po absorpciji vitamin D₃ vstopi v kri kot del hilomikronov. Vitamin D₃ se hitro porazdeli večinoma v jetra, kjer se presnovi v 25-hidroksivitamin D₃, glavno skladiščno obliko. Manjše količine se

porazdelijo v maščevje in mišičje, kjer se kot vitamin D₃ uskladiščijo za poznejše sproščanje v obtok. Vitamin D₃ v obtoku je vezan na vitamin D-vezavno beljakovino.

Biotransformacija

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

Izločanje

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

Okvara ledvic

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične študije s kombinacijo alendronata in holekalciferola niso bile izvedene.

Alendronat

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije na podganah so pokazale, da je bila distocija med porodom zaradi hipokalcemije povezana z zdravljenjem z alendronatom. Študije na podganah, ki so prejemale velike odmerke, so pokazale zvišano pojavnost nepopolne osifikacije pri plodu. Pomen le-tega za ljudi ni znan.

Holekalciferol

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

FOSAVANCE 70 mg/2.800 i.e. tablete

Pretisni omoti (aluminij/aluminij) v škatlah, ki vsebujejo 2, 4, 6 ali 12 tablet.

FOSAVANCE 70 mg/5.600 i.e. tablete

Pretisni omoti (aluminij/aluminij) v škatlah, ki vsebujejo 2, 4 ali 12 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

FOSAVANCE 70 mg/2.800 i.e. tablete

EU/1/05/310/001 – 2 tableti

EU/1/05/310/002 – 4 tablete

EU/1/05/310/003 – 6 tablet

EU/1/05/310/004 – 12 tablet

FOSAVANCE 70 mg/5.600 i.e. tablete

EU/1/05/310/006 – 2 tableti

EU/1/05/310/007 – 4 tablete

EU/1/05/310/008 – 12 tablet

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. avgust 2005

Datum zadnjega podaljšanja: 24. april 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

Vianex S.A.
15th Km Marathonos Avenue
Pallini 153 51
Grčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA ZDRAVILO FOSAVANCE 70 mg/2.800 i.e.

1. IME ZDRAVILA

FOSAVANCE 70 mg/2.800 i.e. tablete
alendronska kislina/holekalciferol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 70 mg alendronske kisline (v obliki natrijevega trihidrata) in 70 mikrogramov (2.800 i.e.) holekalciferola (vitamin D₃).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: laktozo in saharozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

2 tableti
4 tablete
6 tablet
12 tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
enkrat tedensko
peroralna uporaba

Vzemite eno tableto enkrat na teden.

Označite dan v tednu, ki vam najbolj ustreza:

PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB
NED

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

FOSAVANCE
70 mg
2800 i.e.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA ZDRAVILO FOSAVANCE 70 mg/2.800 i.e.

1. IME ZDRAVILA

FOSAVANCE 70 mg/2.800 i.e. tablete
alendronska kislina/holekalciferol

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Organon

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA ZDRAVILO FOSAVANCE 70 mg/5.600 i.e.****1. IME ZDRAVILA**

FOSAVANCE 70 mg/5.600 i.e. tablete
alendronska kislina/holekalciferol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: laktozo in saharozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

2 tableti
4 tablete
12 tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
enkrat tedensko
peroralna uporaba

Vzemite eno tableto enkrat na teden.

Označite dan v tednu, ki vam najbolj ustreza:

PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB
NED

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

FOSAVANCE
70 mg
5600 i.e.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA ZDRAVILO FOSAVANCE 70 mg/5.600 i.e.

1. IME ZDRAVILA

FOSAVANCE 70 mg/5.600 i.e. tablete
alendronska kislina/holekalciferol

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Organon

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NA ZUNANJI OVOJNINI (ŠKATLA)
--

Kartica z navodili

Pomembne informacije

Kako jemati tablete FOSAVANCE

- 1. Vzemite eno tableto enkrat na teden.**
- 2. Izberite dan v tednu, ki vam najbolj ustreza.** Ko na izbrani dan zjutraj vstanete in še preden pojedete prvo hrano ali popijete prvo pijačo ali vzamete katero koli drugo zdravilo, pogoltnite (ne zdrobite, ne žvečite in ne raztapljajte v ustih) eno tableto **FOSAVANCE** s polnim kozarcem vode (ne z mineralno vodo).
- 3. Nadaljujte z običajnimi jutranjimi opravili.** Lahko sedite, stojite ali hodite – pomembno je le, da ostanete pokonci. Ne ulezite se, ne jejte, ne pijte in ne jemljite drugih zdravil vsaj še 30 minut. Ne ulezite se, dokler ne pojedete prvega dnevnega obroka hrane.
- 4. Zapomnite si** - zdravilo **FOSAVANCE** je treba vzeti le **enkrat** na teden, vedno na isti dan v tednu, tako dolgo, kot vam ga je predpisal zdravnik.

Če pozabite vzeti odmerek, vzemite le eno tableto **FOSAVANCE** naslednje jutro, potem ko se spomnite. *Ne vzemite dveh tablet na isti dan.* Nadaljujte z jemanjem ene tablete enkrat na teden, kot ste prvotno načrtovali, na izbrani dan.

V priloženem navodilu za uporabo so pomembne dodatne informacije o jemanju zdravila **FOSAVANCE**. Prosimo, da jih natančno preberete.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

FOSAVANCE 70 mg/2.800 i.e. tablete

FOSAVANCE 70 mg/5.600 i.e. tablete

alendronska kislina/holekalciferol

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Zelo pomembno je, da pred začetkom jemanja tega zdravila razumete navodila v poglavju 3.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo FOSAVANCE in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo FOSAVANCE
3. Kako jemati zdravilo FOSAVANCE
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila FOSAVANCE
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo FOSAVANCE in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo FOSAVANCE?

Zdravilo FOSAVANCE je tableta, ki vsebuje dve učinkovini: alendronsko kislino (splošno poimenovano alendronat) in holekalciferol oziroma vitamin D₃.

Kaj je alendronat?

Alendronat spada v razred nehormonskih zdravil, ki jih imenujemo bisfosfonati. Alendronat preprečuje izgubo kostne mase, do katere pride pri ženskah po menopavzi, in pomaga pri ponovni gradnji kosti. Zmanjša tveganje za zlome hrbtenice in kolka.

Kaj je vitamin D?

Vitamin D je življenjsko pomembna snov, ki je potrebna za absorpcijo kalcija in za zdrave kosti. Telo lahko pravilno absorbira kalcij iz hrane le, če je na voljo dovolj vitamina D. Vitamin D se nahaja le v redkih živilih. Največ vitamina D dobite z izpostavljanjem poletnemu soncu, pri čemer se vitamin D tvori v koži. S staranjem tvori naša koža manj vitamina D. Pomanjkanje vitamina D lahko vodi v izgubo kostnine in osteoporozo. Hudo pomanjkanje vitamina D lahko povzroči mišično oslabelost, zaradi česar se poveča verjetnost padcev in tveganje za zlome.

Za kaj uporabljamo zdravilo FOSAVANCE?

Zdravnik vam je predpisal zdravilo FOSAVANCE za zdravljenje osteoporoze in zato, ker pri vas obstaja tveganje za pomanjkanje vitamina D. Zdravilo zmanjša tveganje za zlome hrbtenice in za zlome kolka pri ženskah po menopavzi.

Kaj je osteoporoz?

Osteoporoz je bolezen, zaradi katere postanejo kosti tanjše in šibkejše. Pogosta je pri ženskah po menopavzi. V menopavzi jajčniki prenehajo proizvajati ženski hormon estrogen, ki ženskam pomaga ohraniti zdravo okostje. Kot posledica se pojavi izguba kostnine in kosti postanejo šibkejše. Prej ko nastopi menopavza, večje je tveganje za pojav osteoporoze.

Osteoporoza je v začetni fazi običajno brez simptomov. Če se je ne zdravi, lahko povzroči zlome kosti. Kljub temu, da so zlomi običajno boleči, pa se zgodi, da se zlomov hrbtenice ne opazi, vse dokler ne povzročijo zmanjšanja telesne višine. Do zlomov lahko pride že med običajnimi vsakodnevnimi aktivnostmi, kot je dvigovanje, ali zaradi manjših poškodb, pri katerih se normalna kost še ne bi zlomila. Največkrat se zlomijo kosti kolka, hrbtenice ali zapestja. Poleg bolečin lahko ti zlomi povzročijo tudi znatne težave, kot sta sključena drža (grba) in izguba gibljivosti.

Kako lahko osteoporozo zdravimo?

Poleg zdravljenja z zdravilom FOSAVANCE vam zdravnik lahko svetuje nekaj sprememb v načinu življenja, ki pomagajo pri vaši bolezni. Te spremembe so:

<i>Prenehanje kajenja</i>	Kaže, da kajenje poveča hitrost, s katero izgubljate kostno maso in zato povečuje tveganje za zlome.
<i>Telesna aktivnost</i>	Tako kot za mišice je tudi za kosti potrebna telesna aktivnost, da ostanejo močne in zdrave. Preden začnete s programom telesne aktivnosti, se posvetujte z zdravnikom.
<i>Uravnotežena prehrana</i>	Zdravnik vam lahko svetuje o prehrani ali morebitni uporabi prehranskih dodatkov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo FOSAVANCE

Ne jemljite zdravila FOSAVANCE

- če ste alergični na alendronsko kislino, holekalciferol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate določene težave s požiralnikom (del prebavne cevi, ki povezuje usta in želodec), kot je njegovo zoženje ali oteženo požiranje,
- če ne morete stati ali pokončno sedeti vsaj 30 minut,
- če vam je zdravnik povedal, da imate nizko vrednost kalcija v krvi.

Če mislite, da kar koli od naštetega velja za vas, tablet ne jemljite. Prej se pogovorite z zdravnikom in upoštevajte njegov nasvet.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila FOSAVANCE se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate težave z ledvicami,
- če imate ali ste pred kratkim imeli kakšne težave pri požiranju ali s prebavo,
- če vam je zdravnik povedal, da imate Barrettov požiralnik (stanje, povezano s spremembami sluznice v spodnjem delu požiralnika),
- če so vam povedali, da imate težave z absorpcijo mineralov v želodcu ali črevesju (sindrom malabsorpcije),
- če imate slabo stanje zob, bolezen dlesni, če nameravate na izdrtje zoba ali če nimate rednih zobozdravniških pregledov,
- če imate raka,
- če prejimate kemoterapijo ali radioterapijo,
- če prejimate zaviralce angiogeneze (kot sta bevacizumab ali talidomid), ki se uporabljajo za zdravljenje raka,
- če jemljete kortikosteroide (kot sta prednizon ali deksametazon), ki se uporabljajo za zdravljenje bolezni, kot so astma, revmatoidni artritis in hude alergije,
- če ste ali ste bili kadilec (ker to lahko poveča tveganje za težave z zobmi).

Zdravnik vam bo lahko pred začetkom zdravljenja z zdravilom FOSAVANCE svetoval zobozdravniški pregled.

Pomembno je, da med zdravljenjem z zdravilom FOSAVANCE vzdržujete dobro ustno higieno. Med zdravljenjem morate redno hoditi na zobozdravniške preglede. V primeru kakršnih koli težav v ustih ali z zobmi, kot so majavost zob, bolečina ali otekanje, se morate posvetovati z zdravnikom ali zobozdravnikom.

Po zaužitju lahko pride do draženja, vnetja ali razjede požiralnika, pogosto z bolečino v prsnem košu, zgago ali oteženim ali bolečim požiranjem, še posebej, če bolnik ne spije polnega kozarca vode in/ali če se uleže prej kot v 30 minutah po zaužitju zdravila FOSAVANCE. Če potem, ko so se že pojavili neželeni učinki, bolnik nadaljuje z jemanjem zdravila FOSAVANCE, se lahko neželeni učinki še poslabšajo.

Otroci in mladostniki

Zdravila FOSAVANCE se ne sme dajati otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo FOSAVANCE

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Dodatki kalcija, antacidi in nekatera zdravila, ki jih zaužijete, lahko motijo absorpcijo zdravila FOSAVANCE, če jih vzamete istočasno. Zato je pomembno, da upoštevate navodila v poglavju 3 in počakate vsaj 30 minut, preden zaužijete katera koli druga zdravila ali dodatke.

Določena zdravila za zdravljenje revmatičnih obolenj ali dolgotrajne bolečine, imenovana nesteroidni antirevmatiki (NSAID) (npr. acetilsalicilna kislina ali ibuprofen), lahko povzročijo prebavne motnje. Zato je potrebna previdnost, kadar ta zdravila uporabljate istočasno kot zdravilo FOSAVANCE.

Določena zdravila ali dodatki hrani, vključno z umetnimi nadomestki maščob, mineralnimi olji, zdravili za hujšanje, orlistatom in zdravili za zniževanje holesterola, holestiraminom inolestipolom, lahko preprečijo absorpcijo vitamina D iz zdravila FOSAVANCE v telo. Zdravila proti krčem (napadom) (kot sta fenitoin ali fenobarbital) lahko zmanjšajo učinek vitamina D. Pri posameznih bolnikih lahko pride v poštev jemanje dodatkov vitamina D.

Zdravilo FOSAVANCE skupaj s hrano in pijačo

Hrana in pijače (vključno z mineralno vodo) lahko ob sočasnem zaužitju zmanjšajo učinek zdravila FOSAVANCE. Zato je pomembno, da upoštevate navodila, opisana v poglavju 3. Preden zaužijete kakršno koli hrano ali pijačo, razen vode, morate počakati vsaj 30 minut.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo FOSAVANCE je namenjeno le ženskam po menopavzi. Ne jemljite zdravila FOSAVANCE, če ste ali če mislite, da bi lahko bili noseči, ali če dojite.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri uporabi zdravila FOSAVANCE so poročali o neželenih učinkih (na primer zamegljenem vidu, omotici in hudih bolečinah v kosteh, mišicah ali sklepih), ki lahko vplivajo na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev (glejte poglavje 4). Če se pri vas pojavi kateri od teh neželenih učinkov, ne smete voziti, dokler se ne počutite bolje.

Zdravilo FOSAVANCE vsebuje laktozo in saharozo

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila pogovorite s svojim zdravnikom.

Zdravilo FOSAVANCE vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo FOSAVANCE

Pri jemanju zdravila FOSAVANCE natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Vzemite eno tableto FOSAVANCE enkrat na teden.

Natančno upoštevajte naslednja navodila.

- 1) Izberite dan v tednu, ki vam najbolj ustreza, nato pa vsak teden na izbrani dan vzemite eno tableto FOSAVANCE.

Zelo pomembno je, da upoštevate navodila pod točkami 2), 3), 4) in 5). Tako bo tableta FOSAVANCE lažje hitro prišla v želodec in možnost draženja požiralnika bo manjša.

- 2) Potem ko zjutraj vstanete in še preden zaužijete prvo hrano, pijačo ali katero koli drugo zdravilo, pogoltnite celo tableto FOSAVANCE samo s polnim kozarcem vode (ne mineralne vode) (in ne manj kot 200 ml), da se zdravilo FOSAVANCE zadostno absorbira.
 - Ne vzemite z mineralno vodo (z mehurčki ali brez).
 - Ne vzemite s kavo ali čajem.
 - Ne vzemite s sokom ali z mlekom.

Tablete ne zdrobite, ne žvečite in ne raztapljajte v ustih, saj obstaja možnost nastanka razjede v ustih.

- 3) Potem ko ste pogoltnili tableto, se ne ulezite, ampak še vsaj 30 minut ostanite v pokončnem položaju (sede, stojte ali hodeč). Ne ulezite se, dokler ne pojedete prvega dnevnega obroka hrane.
- 4) Zdravila FOSAVANCE ne jemljite zvečer ali preden zjutraj vstanete.
- 5) Če se pojavijo težave ali bolečine pri požiranju, bolečine v prsih, zgaga ali če se težave z zgago stopnjujejo, prenehajte jemati zdravilo FOSAVANCE in se posvetujte z zdravnikom.
- 6) Ko pogoltnete tableto FOSAVANCE, vsaj še 30 minut počakajte, preden zaužijete prvo hrano, pijačo ali katero koli drugo zdravilo, vključno z antacidi, dodatki kalcija in vitamini. Zdravilo FOSAVANCE je učinkovito samo, če ga vzamete na tešče.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila FOSAVANCE, kot bi smeli

Če po pomoti vzamete preveč tablet, popijte poln kozarec mleka in nemudoma pokličite zdravnika. Ne smete izzvati bruhanja in ne smete se uleči.

Če ste pozabili vzeti zdravilo FOSAVANCE

Če pozabite vzeti odmerek, vzemite tableto FOSAVANCE naslednje jutro, potem ko se spomnite. *Ne vzemite dveh tablet na isti dan.* Nadaljujte z jemanjem ene tablete enkrat na teden, kot ste prvotno načrtovali, na izbrani dan.

Če ste prenehali jemati zdravilo FOSAVANCE

Pomembno je, da zdravilo FOSAVANCE jemljete tako dolgo, kot vam je predpisal zdravnik. Ker ni znano, kako dolgo je treba jemati zdravilo FOSAVANCE, se morate glede nadaljevanja zdravljenja s tem zdravilom redno posvetovati z zdravnikom, ki bo odločil, ali je zdravljenje z zdravilom FOSAVANCE za vas še vedno primerno.

V škatli zdravila FOSAVANCE je priložena kartica z navodili. Ta vsebuje pomembne informacije, ki vas spomnijo, kako pravilno jemati zdravilo FOSAVANCE.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite kateri koli izmed spodaj navedenih neželenih učinkov, ki je lahko resen, in zaradi katerega boste mogoče potrebovali nujno medicinsko oskrbo, **takoj obiščite zdravnika:**

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zgaga, težave pri požiranju, bolečine pri požiranju, razjede požiralnika, ki lahko povzročijo bolečine v prsnem košu, zgago ali težko/boleče požiranje

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- alergijske reakcije, kot so koprivnica, otekanje obraza, ustnic, jezika in/ali žrela, ki lahko otežuje dihanje ali požiranje, hude kožne reakcije
- bolečina v ustih in/ali čeljusti, otekanje ali ranice v ustih, odrevenelost ali občutek pritiska v čeljusti ali majanje zoba. To so lahko znaki poškodbe čeljustne kosti (osteonekroze), ki je običajno povezana z zapoznelim zdravljenjem in okužbo, ki se pogosto pojavi po izdrtju zoba. V primeru takšnih simptomov se posvetujte z zdravnikom ali zobozdravnikom.
- redko se lahko pojavijo neobičajni zlomi stegenice, zlasti pri bolnikih, ki so na dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze. Posvetujte se z zdravnikom, če občutite bolečine, šibkost ali nelagodje v stegnu, kolku ali dimljah, saj so to lahko zgodnji znaki možnega zloma stegenice.
- huda bolečina v kosteh, mišicah in/ali sklepih

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- neobičajen zlom na mestih, ki se ne nahajajo na stegenici

Ostali neželeni učinki vključujejo

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bolečine v kosteh, mišicah in/ali sklepih, ki so včasih hude

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- otekanje sklepov
- bolečine v trebuhu, neprijeten občutek v želodcu ali spahovanje po jedi, zaprtje, občutek polnega ali napihnjenega želodca, driska, vetrovi
- izpadanje las, srbenje
- glavobol, omotica
- utrujenost, otekanje dlani ali nog

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- siljenje na bruhanje, bruhanje
- draženje ali vnetje požiralnika ali želodca
- črno ali katranu podobno blato
- zamegljen vid, bolečina v očesu ali rdeče oko
- izpuščaj, rdečina kože
- prehodni gripi podobni simptomi, kot npr. bolečine v mišicah, splošno slabo počutje in včasih zvišana telesna temperatura, običajno ob začetku zdravljenja
- motnje okusa

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- simptomi nizke ravni kalcija v krvi, vključno z mišičnimi krči ali spazmom in/ali mravljinčenjem v prstih ali okrog ust
- razjede v želodcu ali dvanajstniku (včasih hude ali s krvavitvijo)
- zožitev požiralnika
- izpuščaj, ki se poslabša na soncu
- razjede v ustih

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- V primeru bolečine v ušesu, izcedka iz ušesa in/ali okužbe ušesa se posvetujte z zdravnikom. To so lahko znaki poškodbe kosti v ušesu.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila FOSAVANCE

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP.

Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

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

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo FOSAVANCE

Učinkovini sta alendronska kislina in holekalciferol (vitamin D₃). Ena FOSAVANCE 70 mg/2.800 i.e. tableta vsebuje 70 mg alendronske kisline (v obliki natrijevega trihidrata) in 70 mikrogramov (2.800 i.e.) holekalciferola (vitamina D₃). Ena FOSAVANCE 70 mg/5.600 i.e. tableta vsebuje 70 mg alendronske kisline (v obliki natrijevega trihidrata) in 140 mikrogramov (5.600 i.e.) holekalciferola (vitamina D₃).

Pomožne snovi so: mikrokristalna celuloza (E460), brezvodna laktoza (glejte poglavje 2), srednjeveržni trigliceridi, želatina, premreženi natrijev karmelozat, saharoza (glejte poglavje 2), koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat (E572), butilhidroksitoluen (E321), modificirani škrob (koruzni) in aluminijev natrijev silikat (E554).

Izgled zdravila FOSAVANCE in vsebina pakiranja

FOSAVANCE 70 mg/2.800 i.e. tablete imajo obliko modificirane kapsule, so bele do skoraj bele barve, na eni strani imajo vtisnjen obris kosti, na drugi pa oznako '710'. FOSAVANCE 70 mg/2.800 i.e. tablete so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 2, 4, 6 ali 12 tablet.

FOSAVANCE 70 mg/5.600 i.e. tablete imajo obliko modificiranega pravokotnika, so bele do skoraj bele barve, na eni strani imajo vtisnjen obris kosti, na drugi pa oznako '270'. FOSAVANCE 70 mg/5.600 i.e. tablete so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 2, 4 ali 12 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

Proizvajalec

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

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

Vianex S.A.
15th Km Marathonos Avenue
Pallini 153 51
Grčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

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

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: +351 21 8705500
geral_pt@organon.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

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