

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### **1. IME LEKA**

Fosavance<sup>®</sup>, 70 mg /5600 i.j., tablete

INN: alendronska kiselina/holekalciferol

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna tableta sadrži 70 mg alendronske kiseline (u obliku natrijum-alendronat, trihidrata) i 140 mikrograma (5600 i.j.) holekalciferola (vitamin D<sub>3</sub>).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, bezvodna i saharoza.

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tableta.

Duguljaste, na krajevima zaobljene tablete, bele do skoro bele boje, sa utisnutom oznakom "270" na jednoj strani i oznakom u obliku kosti na drugoj strani.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Lek Fosavance je indikovano u terapiji osteoporoze kod žena u postmenopauzi kod kojih postoji rizik od nedostatka vitamina D. Smanjuje rizik od nastanka fraktura kičmenih pršljenova i kuka.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

##### Doziranje

Preporučena doza je jedna tableta jednom nedeljno.

Pacijentkinjama treba reći da, ukoliko propuste da uzmu redovnu dozu leka Fosavance, potrebno je da uzmu jednu tabletu onog jutra nakon što se sete da su zaboravile da uzmu lek. Ne smeju uzimati dve tablete u istom danu, već je potrebno da se vrate na ustaljeni režim doziranja od jedne tablete jednom nedeljno, na dan koji su same odabrale na početku terapije.

Zbog prirode oboljenja tj. razvoja osteoporoze, lek Fosavance je namenjen za dugotrajnu primenu. Optimalno trajanje terapije bisfosfonatima u lečenju osteoporoze nije ustanovljeno. Potreba za kontinuiranom terapijom treba biti procenjena periodično, na osnovu koristi i potencijalnih rizika leka Fosavance na individualnoj osnovi, posebno posle 5 ili više godina primene.

Potrebno je da pacijentkinje uzimaju suplemente kalcijuma ukoliko je unos kalcijuma hranom nedovoljan (videti odeljak 4.4). Dodatna suplementacija vitaminom D treba da bude razmotrena individualno, uzimajući u obzir količinu vitamina D koju pacijentkinja uzima putem suplemenata vitamina i dodataka ishrani. Ekvivalentnost unete količine vitamina D<sub>3</sub> od 5600 i.j. jednom nedeljno uzimanjem leka Fosavance i dnevne doze vitamina D od 800 i.j. nije ispitivana.

#### *Stariji pacijenti*

U kliničkim studijama nije uočena razlika u bezbednosti ili efikasnosti primene alendronata vezana za godine života. Stoga nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijentkinja.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Usled nedostatka iskustva, primena leka Fosavance se ne preporučuje kod pacijentkinja sa oštećenjem funkcije bubrega kod kojih je klirens kreatinina manji od 35 mL/min. Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijentkinja kod kojih je klirens kreatinina veći od 35 mL/min.

#### *Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost leka Fosavance kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ustanovljena. S obzirom da nema dostupnih podataka o primeni kombinacije alendronska kiselina/holekalciferol, ovaj lek ne treba propisivati deci i adolescentima mlađim od 18 godina. Trenutno dostupni podaci o primeni alendronske kiseline u pedijatrijskoj populaciji opisani su u odeljku 5.1.

#### Način primene

Oralna primena.

Da bi se omogućila adekvatna resorpcija alendronata:

Lek Fosavance mora da se uzima samo sa običnom vodom (nikako sa mineralnom vodom) najmanje 30 minuta pre uzimanja prvog dnevnog obroka, napitka ili nekog drugog leka (uključujući antacide, suplemente kalcijuma i vitamine). Ostali napici (uključujući mineralnu vodu), hrana i neki lekovi mogu da smanje resorpciju alendronata (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Da bi se smanjio rizik od pojave nadražaja sluzokože jednjaka i drugih sličnih neželjenih reakcija potrebno je strogo poštovati sledeća uputstva (videti odeljak 4.4):

- Lek Fosavance treba uzeti ujutru nakon ustajanja i popiti ga sa punom čašom obične vode (količina vode ne sme biti manja od 200 mL).
- Pacijentkinje treba da progutaju celu tabletu leka Fosavance. Pacijentkinje ne treba da drobe ili žvaću tabletu, niti da dozvole da se tableta rastopi u ustima zbog mogućnosti razvoja orofaringealnih ulceracija.
- Pacijentkinje ne smeju da legnu najmanje 30 minuta nakon uzimanja leka Fosavance i dok ne uzmu svoj prvi dnevni obrok.
- Lek Fosavance se ne sme uzimati uveče pre spavanja ili ujutru pre ustajanja.

#### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Abnormalnosti jednjaka i drugi faktori koji usporavaju pražnjenje jednjaka, kao što su to striktura jednjaka ili ahalazija.
- Nemogućnost stajanja ili uspravnog sedenja najmanje 30 minuta.

- Hipokalcemija.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

##### Alendronat

###### *Neželjene reakcije gornjeg dela gastrointestinalnog trakta*

Alendronat može da izazove lokalnu iritaciju sluzokože gornjeg dela gastrointestinalnog trakta. S obzirom na to da postoji mogućnost da se pogorša postojeće oboljenje, treba biti obazriv kada se alendronat daje pacijentkinjama koje imaju aktivna oboljenja gornjeg dela gastrointestinalnog trakta, kao što su disfagija, oboljenje jednjaka, gastritis, duodenitis, ulkusi ili pacijentkinje koje su u skorije vreme (u toku prethodne godine) imale neko veće oboljenje gastrointestinalnog trakta poput peptičkog ulkusa, aktivnog gastrointestinalnog krvarenja, ili hirurškog zahvata u gornjem delu gastrointestinalnog trakta, osim piloroplastike (videti odeljak 4.3). Kod pacijentkinja sa potvrđenim Barrettovim ezofagusom lekari treba da na individualnom nivou procene korist i potencijalni rizik od primene alendronata.

Neželjene reakcije na jednjaku (koje su ponekad teške i zahtevaju hospitalizaciju pacijentkinja), poput ezofagitisa, ezofagealnih ulkusa i ezofagealnih erozija, a koje su retko praćene strikturom jednjaka, zabeležene su kod pacijentkinja koje su primale alendronat. Stoga, lekari moraju da obrate pažnju na pojavu bilo kakvih znakova ili simptoma koji ukazuju na moguće reakcije na jednjaku, a pacijentkinje treba uputiti da prestanu sa uzimanjem alendronata i da potraže pomoć lekara ukoliko primete simptome iritacije jednjaka kao što su disfagija, bol prilikom gutanja ili retrosternalni bol ili novonastala gorušica ili pogoršanje postojeće gorušice (videti odeljak 4.8).

Rizik od pojave teških neželjenih reakcija na jednjaku izgleda da je veći kod pacijentkinja koje ne uzimaju alendronat na pravilan način i/ili koje nastavljaju sa uzimanjem alendronata i nakon pojave simptoma koji ukazuju na to da je došlo do iritacije jednjaka. Veoma je važno da se pacijentkinji daju potpuna i detaljna uputstva o doziranju i primeni ovog leka, koja će pacijentkinja u potpunosti razumeti (videti odeljak 4.2). Pacijentkinje treba upozoriti da nepridržavanje ovih uputstava može da poveća rizik od pojave problema sa jednjakom.

Iako u opsežnim kliničkim ispitivanjima alendronata nije zabeležen povećani rizik, ipak postoje retki izveštaji (iz postmarketinškog praćenja) o pojavi gastričkog i duodenalnog ulkusa gde su neki slučajevi bili teški i sa komplikacijama (videti odeljak 4.8).

###### *Osteonekroza vilice*

Osteonekroza vilice, koja se obično javlja nakon ekstrakcije zuba i/ili lokalne infekcije (uključujući osteomijelitis), zabeležena je kod pacijentkinja sa karcinomom koje dobijaju terapiju u kojoj su primarno primenjeni intravenski bisfosfonati. Mnoge od ovih pacijentkinja su takođe primale hemioterapiju i kortikosteroide. Osteonekroza vilice takođe je zabeležena kod pacijentkinja sa osteoporozom koje su primale terapiju oralnim bisfosfonatima.

Sledeće faktore rizika je potrebno uzeti u obzir prilikom procene individualnog rizika od razvoja osteonekroze vilice:

- Potentnost bisfosfonata (najviše zolendronske kiseline), način primene (videti gore) i kumulativne doze
- Maligno oboljenje, hemioterapija, radioterapija, kortikosteroidi, inhibitori angiogeneze, pušenje
- Dentalno oboljenja u anamnezi, loša oralna higijena, periodontalno oboljenje, invazivne stomatološke procedure i prisustvo proteze koja loše naleže

Pre početka terapije oralnim bisfosfonatima, kod pacijentkinja sa lošim dentalnim statusom, potrebno je razmotriti stomatološki pregled uz primenu adekvatnih preventivnih stomatoloških mera.

Dok primaju terapiju, ove pacijentkinje treba da izbegavaju, ukoliko je to moguće, bilo koje invazivne stomatološke hirurške intervencije. Kod pacijentkinja kod kojih se, u toku terapije bisfosfonatima, pojavi osteonekroza vilice, stomatološka hirurška intervencija može još više da pogorša njihovo stanje.

Za pacijentkinje koje ipak moraju da se podvrgnu stomatološkom hirurškom zahvatu ne postoje raspoloživi podaci da li bi prestanak uzimanja bisfosfonata smanjio rizik za pojavu osteonekroze vilice. Plan lečenja svake pacijentkinje mora da se zasniva na dobroj kliničkoj proceni lekara, a na osnovu odnosa koristi i rizika za svaku pacijentkinju posebno.

Tokom terapije bisfosfonatima, sve pacijentkinje je potrebno ohrabriti da održavaju dobru oralnu higijenu, da idu na redovne stomatološke preglede, i da odmah prijave ukoliko primete bilo koji simptom kao što su klaćenje zuba, bol ili otok.

#### *Osteonekroza spoljašnjeg slušnog kanala*

Osteonekroza spoljašnjeg slušnog kanala prijavljena kod primene bisfosfonata, uglavnom je povezana sa dugotrajnom terapijom. Mogući faktori rizika za pojavu osteonekroze spoljašnjeg slušnog kanala uključuju primenu steroida i hemioterapije i/ili lokalne faktore rizika poput infekcije ili traume. Mogućnost nastanka osteonekroze spoljašnjeg slušnog kanala treba razmotriti kod pacijentkinja koji primaju bisfosfonate, a imaju simptome koji zahvataju uho, kao što su bol ili iscedak, ili hronične infekcije uha.

#### *Bol u mišićno-koštanom sistemu*

Kod pacijentkinja koje su uzimale bisfosfonate zabeleženi su slučajevi bola u kostima, zglobovima i/ili mišićima. U postmarketinškom iskustvu, ovi simptomi su retko bili teški i/ili su doveli do onesposobljenosti pacijentkinja (videti odeljak 4.8). Vreme koje je proteklo do pojave simptoma varira u opsegu od jednog dana do nekoliko meseci nakon početka terapije. Kod većine pacijentkinja došlo je do povlačenja simptoma nakon obustavljanja terapije. Kod drugih je došlo do ponovne pojave simptoma kada im je ponovo dat isti lek ili neki drugi bisfosfonat.

#### *Atipične frakture femura*

Atipične subtrohanterne frakture femura i frakture dijafize femura su prijavljene tokom terapije bisfosfonatima, prvenstveno kod pacijentkinja koji su bili na dugotrajnoj terapiji osteoporozе. Ove poprečne i kratke kose frakture se mogu javiti bilo gde duž femura, od neposredno ispod manjeg trohantera do neposredno iznad suprakondilarnog ispupčenja. Ove frakture su se dešavale nakon minimalne ili nikakve fizičke traume, a kod nekih pacijentkinja je zabeležen bol u butinama ili preponama, koji je često karakterističan za stres frakturu, a taj bol se pojavio više nedelja ili meseci pre nego što je došlo do potpune frakture femura. Frakture su često bilateralne i stoga je potrebno da se kod pacijentkinja koje primaju bisfosfonate, a koje su imale frakturu dijafize femura, pregleda i drugi femur. Takođe je zabeleženo da ove frakture teško zarastaju. Potrebno je razmotriti prekid terapije bisfosfonatima kod pacijentkinja kod kojih se posumnja na atipičnu frakturu femura, dok se ne proceni njihovo stanje, na osnovu odnosa koristi i rizika i koristi za svaku pacijentkinju posebno.

Tokom terapije bisfosfonatima pacijentkinjama se savetuje da prijave bilo koji bol u butinama, kukovima ili preponama, i svaka pacijentkinja kod koje se manifestuju ovakvi simptomi treba biti pregledana u cilju dijagnostifikovanja nepotpunih fraktura femura.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Primena leka Fosavance se ne preporučuje kod pacijentkinja sa oštećenjem funkcije bubrega kod kojih je klirens kreatinina manji od 35 mL/min (videti odeljak 4.2).

#### *Metabolizam kosti i minerala*

Treba uzeti u obzir i druge razloge za pojavu osteoporozе osim deficijencije estrogena i godina života.

Hipokalcemija mora da se koriguje pre početka terapije lekom Fosavance (videti odeljak 4.3). Drugi poremećaji koji utiču na metabolizam minerala (poput deficijencije vitamina D i hipoparatiroidizma) takođe treba da se efektivno regulišu pre početka terapije ovim lekom. Količina vitamina D koja se nalazi u leku Fosavance nije dovoljna za korekciju deficijencije vitamina D. Kod pacijentkinja sa ovakvim stanjima, tokom terapije lekom Fosavance, treba pratiti koncentraciju kalcijuma u serumu i simptome hipokalcemije.

Zbog pozitivnih uticaja alendronata na povećanje mineralizacije kostiju, može doći do smanjenja koncentracije kalcijuma i fosfata u serumu, naročito kod pacijentkinja koje su na terapiji glukokortikoidima, a kod kojih resorpcija kalcijuma može biti smanjena. Ova smanjenja su obično mala i asimptomatska.

Međutim, postoje retki izveštaji o simptomatskoj hipokalcemiji, koja je povremeno bila teška i često se dešavala kod pacijentkinja koje su imale neko od predisponirajućih stanja (npr. hipoparatiroidizam, deficijencija vitamina D i malapsorpcija kalcijuma) (videti odeljak 4.8).

#### Holekalciferol

Vitamin D<sub>3</sub> može da poveća stepen hiperkalcemije i/ili hiperkalciurije kada se daje pacijentkinja koje imaju oboljenja povezana sa neregulisanim prekomernim stvaranjem kalcitriola (npr. leukemija, limfom, sarkoidoza). Kod ovih pacijentkinja treba pratiti koncentracije kalcijuma u urinu i serumu.

Kod pacijentkinja sa malapsorpcijom može doći do neadekvatne resorpcije vitamina D<sub>3</sub>.

#### Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Ovaj lek sadrži laktozu, bezvodnu i saharozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu ili fruktozu, potpunim nedostatkom laktaze, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharaza-izomaltaze, ne smeju koristiti ovaj lek.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

#### Alendronat

Ako se uzimaju istovremeno, hrana i napici (uključujući i mineralnu vodu), suplementi kalcijuma, antacidi i neki oralni lekovi, mogu da utiču na resorpciju alendronata. Stoga, pacijentkinje moraju, nakon uzimanja alendronata, da sačekaju najmanje 30 minuta pre nego što oralno uzmu neki drugi lek (videti odeljke 4.2 i 5.2).

S obzirom da je primena NSAIL povezana sa gastrontestinalnom iritacijom, potreban je oprez kod istovremene primene alendronata sa ovim lekovima.

#### Holekalciferol

Olestra, mineralna ulja, orlistat, i jonoizmenjivačke smole (npr. holestiramin, holestipol) mogu da smanje resorpciju vitamina D. Antikonvulzivi, cimetidin i tiazidi mogu da povećaju katabolizam vitamina D. Može se razmotriti davanje dodatnih suplementa vitamina D, ali to treba učiniti za svaku pacijentkinju posebno.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Lek Fosavance je namenjen samo za primenu kod žena u postmenopauzi i stoga se ne treba primenjivati u periodu trudnoće i dojenja.

#### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni alendronata kod trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost. Kada je alendronat dat ženama pacova u toku trudnoće, uzrokovao je otežan porođaj koji je povezan sa hipokalcemijom (videti odeljak 5.3). Ispitivanja na životinjama pokazala su hiperkalcemiju i reproduktivnu toksičnost pri primeni velikih doza vitamina D (videti odeljak 5.3). Lek Fosavance ne treba primenjivati tokom trudnoće.

#### Dojenje

Nije poznato da li se alendronat/metaboliti izlučuju u majčino mleko. Ne može se isključiti rizik po novorođenče/odojče. Holekalciferol i neki njegovi aktivni metaboliti prolaze u majčino mleko. Lek Fosavance ne treba primenjivati tokom dojenja.

#### Plodnost

Bisfosfonati se ugrađuju u koštani matriks, iz koga se postepeno oslobađaju tokom godina. Količina bisfosfonata koja se ugradi u kost odraslih, a samim tim i količina koja se oslobađa ponovo u sistemsku cirkulaciju, direktno je u vezi sa primenjenom dozom i trajanjem terapije bisfosfonatima (videti odeljak 5.2). Nema podataka o riziku po fetus kod ljudi. Međutim, postoji teoretski rizik od oštećenja fetusa, pre svega skeleta, ukoliko žena ostane trudna nakon završetka ciklusa terapije bisfosfonatima. Nije ispitivan uticaj

varijabli, kao što su vreme koje protekne od prekida terapije bisfosfonatima do začeca, koji je tačno bisfosfonat primenjen, kao i način primene (intravenski u odnosu na oralni), na rizik.

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Fosavance nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Mogu se ispoljiti određene neželjene reakcije, npr. zamagljen vid, vrtoglavica i jak bol u kostima, mišićima ili zglobovima (videti odeljak 4.8) koje mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljene neželjene reakcije su neželjene reakcije gornjeg dela gastrointestinalnog trakta uključujući abdominalni bol, dispepsiju, ezofagealni ulkus, disfagiju, abdominalnu distenziju i regurgitaciju kiseline (>1%).

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije na alendronat zabeležene su u kliničkim studijama i/ili nakon stavljanja leka u promet.

Nisu zabeležene nikakve druge dodatne neželjene reakcije na kombinaciju alendronata i holekalciferola.

Učestalost je definisana kao: veoma često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ).

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	Retko	reakcije preosetljivosti uključujući urtikariju i angioedem
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Retko	simptomatska hipokalcemija, često udružena sa postojećim stanjima <sup>§</sup>
<i>Poremećaji nervnog sistema:</i>	Često	glavobolja, ošamućenost <sup>†</sup>
	Povremeno	disgeuzija <sup>†</sup>
<i>Poremećaji oka</i>	Povremeno	inflamacija oka (uveitis, skleritis, episkleritis)
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Često	vertigo <sup>†</sup>
	Veoma retko	osteonekroza spoljašnjeg slušnog kanala (neželjena reakcija lekova iz grupe bisfosfonata)
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Često	abdominalni bol, dispepsija, konstipacija, dijareja, flatulencija, ezofagealni ulkus*, disfagija*, abdominalna distenzija, regurgitacija kiseline.
	Povremeno	mučnina, povraćanje, gastritis, ezofagitis*, ezofagealne erozije*, melena <sup>†</sup>
	Retko	striktura jednjaka*, orofaringealna ulceracija*, PUK (perforacija, ulkus i krvarenje) u gornjem delu gastrointestinalnog trakta <sup>§</sup>
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Često	alopecija <sup>†</sup> , pruritus <sup>†</sup>
	Povremeno	osip, eritem
	Retko	osip sa reakcijom fotosenzitivnosti, teške reakcije na koži uključujući <i>Stevens-Johnson</i> sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu <sup>‡</sup>

<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	Veoma često  Često Retko	bol u mišićno-koštanom sistemu (u kostima, mišićima ili zglobovima) koji je ponekad jak <sup>†§</sup>  oticanje zglobova <sup>†</sup> osteonekroza vilice <sup>‡§</sup> , atipične subtrohanterne frakture femura i frakture dijafize femura (neželjena reakcija lekova iz grupe bisfosfonata)
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	Često  Povremeno	astenija <sup>†</sup> , periferni edemi <sup>†</sup>  prolazni simptomi kao kod odgovora na akutnu fazu (mijalgija, slabost i retko, povišena telesna temperatura), karakteristični za početak terapije <sup>†</sup>
<p>§ Videti odeljak 4.4.  <sup>†</sup> Učestalost u kliničkim studijama bila je slična i u grupi koja je uzimala placebo i u grupi koja je uzimala lek.  <sup>*</sup> Videti odeljke 4.2 i 4.4.  <sup>‡</sup> Neželjene reakcije uočene tokom post-marketinškog praćenja. Retka učestalost je procenjena na osnovu relevantnih kliničkih ispitivanja.</p>		

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 4.9. Predoziranje

### Alendronat

#### *Simptomi*

Usled oralnog predoziranja može doći do pojave hipokalcemije, hipofosfatemije i neželjenih reakcija u gornjem delu gastrointestinalnog trakta poput nadražaja želuca, gorušice, ezofagitisa, gastritisa ili ulkusa.

#### *Terapija*

Nema dostupnih specifičnih podataka o terapiji predoziranja alendronatom. U slučaju predoziranja lekom Fosavance, pacijentu treba dati mleko ili antacide da bi se vezao alendronat. Zbog rizika od nadražaja sluznice jednjaka, ne sme da se izaziva povraćanje, a pacijenta treba držati u potpuno uspravnom položaju.

### Holekalciferol

Tokom dugotrajne terapije nije zabeležena pojava toksičnosti izazvane vitaminom D kod generalno zdravih odraslih osoba, pri dozama manjim od 10000 i.j. dnevno. U jednom kliničkom ispitivanju kod zdravih odraslih osoba, primena vitamina D<sub>3</sub> u dozi od 4000 i.j. dnevno, u trajanju do pet meseci, nije bila povezana sa hiperkalciurijom ili hiperkalcemijom.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Lekovi u terapiji oboljenja kostiju; bisfosfonati, kombinacije

**ATC šifra:** M05BB03

### Mehanizam dejstva

#### *Alendronat*

Natrijum-alendronat je bisfosfonat koji inhibira resorpciju kostiju posredovanu osteoklastima bez direktnog uticaja na formiranje kostiju. Pretklinička ispitivanja su pokazala da se alendronat prevashodno vezuje na mestima aktivne resorpcije. Time inhibira aktivnost osteoklasta bez uticaja na nakupljanje osteoklasta ili njihovo vezivanje za kost. Kost formirana u toku terapije alendronatom je normalnog kvaliteta.

#### *Holekalciferol (vitamin D<sub>3</sub>)*

Vitamin D<sub>3</sub> se stvara u koži konverzijom 7-dehidroholesterolu u vitamin D<sub>3</sub> pod dejstvom ultraljubičastih zraka. Ukoliko ne postoji adekvatna izloženost sunčevoj svetlosti, vitamin D<sub>3</sub> se mora unositi hranom. Vitamin D<sub>3</sub> se pretvara u 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub> u jetri i tu se deponuje do trenutka kada je potreban organizmu. Konverzija u bubrezima u 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub> (kalcitriol), aktivni hormon koji vrši mobilizaciju kalcijuma, je precizno regulisana. Glavno dejstvo 1,25-dihidroksivitamina D<sub>3</sub> jeste da povećava resorpciju kalcijuma i fosfata iz creva, kao i da reguliše koncentraciju kalcijuma u serumu, izlučivanje kalcijuma i fosfata preko bubrega, formiranje i resorpciju kostiju.

Vitamin D<sub>3</sub> je potreban za normalno formiranje kostiju. Do insuficijencije vitamina D dolazi kada su i izloženost sunčevoj svetlosti i unošenje kroz hranu nedovoljni. Insuficijencija je povezana sa negativnim balansom kalcijuma, gubitkom koštane mase i povećanim rizikom za nastanak preloma kostiju. U teškim slučajevima, deficijencija može da dovede do sekundarnog hiperparatireoidizma, hipofosfatemije, slabosti proksimalnih mišića i osteomalacije, što još više povećava rizik od padova i preloma kostiju kod osoba sa osteoporozom. Dodatni unos vitamina D smanjuje ove rizike, kao i njihove posledice.

Osteoporoza se definiše kao mineralna gustina kostiju (BMD) kičme ili kuka, koja je za 2,5 standardne devijacije (SD) manja od srednje normalne vrednosti za zdravu mladu populaciju ili kao prethodna fraktura nastala zbog krhkosti kostiju, bez obzira na vrednosti BMD.

### Klinička efikasnost i bezbednost

#### *Klinička ispitivanja leka Fosavance*

Dejstvo manje doze leka Fosavance (alendronat 70 mg/vitamin D<sub>3</sub> 2800 i.j.) na status vitamina D dokazano je u 15-nedeljnoj multinacionalnoj studiji, koja je uključivala 682 pacijentkinje u postmenopauzi sa osteoporozom (vrednosti 25-hidroksivitamina D u serumu na početku ispitivanja bile su: srednja vrednost, 56 nanomol/L [22,3 nanogram/mL], opseg, 22,5 – 225 nanomol/L [9-90 nanogram/mL]). Pacijentkinje su primile manju dozu (70 mg/2800 i.j.) leka Fosavance (n=350) ili su primale lek Fosamax (alendronat) u dozi od 70 mg (n=332) jednom nedeljno; bilo je zabranjeno dodavanje suplemenata vitamina D. Nakon 15 nedelja terapije, srednje vrednosti 25-hidroksivitamina D u serumu bile su značajno veće (26%) u grupi koja je primala lek Fosavance u dozi od 70 mg/2800 i.j. (56 nanomol/L [23 nanogram/mL]), nego u grupi koja je primala samo alendronat (46 nanomol/L [18,2 nanogram/mL]). Procenat pacijenata sa insuficijencijom vitamina D (25-hidroksivitamin D u serumu < 37,5 nanomol/L [< 15 nanogram/mL]), bio je značajno smanjen za 62,5% u grupi koja je primala lek Fosavance (u dozi od 70 mg/2800 i.j.) u odnosu na grupu koja je dobijala samo alendronat (12% nasuprot 32%) u toku 15 nedelja. Procenat pacijenata sa deficijencijom vitamina D (25-hidroksivitamin D u serumu < 22,5 nanomol/L [< 9 nanogram/mL]), bio je značajno smanjen za 92% u grupi koja je primala lek Fosavance (u dozi od 70 mg/2800 i.j.) u odnosu na grupu koja je dobijala samo alendronat (1% nasuprot 13%). U ovoj studiji, srednje vrednosti 25-hidroksivitamina D u serumu kod pacijentkinja sa insuficijencijom vitamina D na početku ispitivanja (vrednost 25-hidroksivitamina D, 22,5 do 37,5 nanomol/L [9 do < 15 nanograma/mL]), povećale su se sa 30 nanomol/L (12,1 nanogram/mL) na 40 nanomol/L (15,9 nanogram/mL) u 15-oj nedelji u grupi koja je primala lek Fosavance (u dozi od 70 mg/2800 i.j.) (n=75), a smanjile sa 30 nanomol/L (12,0 nanogram/mL) na početku ispitivanja na 26 nanomol/L (10,4 nanogram/mL) u 15-oj nedelji u grupi koja je primala samo alendronat (n=70).



Nije bilo razlika između dve ispitivane grupe u srednjim vrednostima kalcijuma u serumu, fosfata u serumu ili kalcijuma u 24-satnom uzorku urina.

Dejstvo manje doze leka Fosavance (alendronat 70 mg/vitamin D<sub>3</sub> 2800 i.j.), uz dodatak 2800 i.j. vitamina D<sub>3</sub> do ukupno 5600 i.j. (količina vitamina D<sub>3</sub> u većoj dozi leka Fosavance), primenjeno jednom nedeljno, dokazano je u 24-nedeljnom nastavku studije, koja je uključivala 619 pacijentkinja u postmenopauzi sa osteoporozom. Pacijentkinje u grupi vitamin D<sub>3</sub> 2800 primale su lek Fosavance (u dozi od 70 mg/2800 i.j.) (n=299), a pacijentkinje u grupi vitamin D<sub>3</sub> 5600 primale su lek Fosavance (u dozi od 70 mg/2800 i.j.) uz dodatak 2800 i.j. vitamina D<sub>3</sub> (n=309), jednom nedeljno. Bilo je dozvoljeno dodavanje suplemenata vitamina D. Nakon 24 nedelje terapije, srednje vrednosti 25-hidroksivitamina D u serumu bile su značajno veće u grupi Vitamin D<sub>3</sub> 5600 (69 nanomol/L [27,6 nanogram/mL]) nego u grupi vitamin D<sub>3</sub> 2800 (64 nanomol/L [25,5 nanogram/mL]). Procenat pacijentkinja sa insuficijencijom vitamina D bio je 5,4% u grupi Vitamin D<sub>3</sub> 2800 nasuprot 3,2% u grupi Vitamin D<sub>3</sub> 5600, tokom 24-nedeljnog nastavka studije. Procenat pacijentkinja sa deficijencijom vitamina D bio je 0,3% u grupi Vitamin D<sub>3</sub> 2800 nasuprot 0% u grupi Vitamin D<sub>3</sub> 5600. Nije bilo razlika između dve ispitivane grupe u srednjim vrednostima kalcijuma u serumu, fosfata u serumu ili kalcijuma u 24-satnom uzorku urina. Na kraju 24-nedeljnog nastavka studije, procenat pacijentkinja sa hiperkalciurijom nije bio statistički značajno različit između dve ispitivane grupe.

#### *Klinička ispitivanja alendronata*

Terapijska ekvivalentnost alendronata u dozi od 70 mg jednom nedeljno (n=519) i alendronata u dozi od 10 mg jednom dnevno (n=370), dokazana je u jednogodišnjoj multicentričnoj studiji kod žena u postmenopauzi sa osteoporozom. Srednja vrednost povećanja od početne vrednosti BMD u lumbalnom delu kičmenog stuba nakon godinu dana bila je 5,1% (95% CI: 4,8, 5,4%) u grupi koja je primala 70 mg jednom nedeljno i 5,4% (95% CI: 5,0, 5,8%) u grupi koja je primala 10 mg jednom dnevno. Srednje vrednosti povećanja BMD bile su 2,3% i 2,9% u vratu femura i 2,9% i 3,1% u celom kuku u grupi koja je primala 70 mg jednom nedeljno, odnosno u grupi koja je primala 10 mg jednom dnevno. Dve ispitivane grupe takođe su bile slične po pitanju povećanja vrednosti BMD na drugim mestima na skeletu.

Uticaj alendronata na koštanu masu i incidencu fraktura kod žena u postmenopauzi ispitivan je u dve studije inicijalne efikasnosti identičnog dizajna (n=994), kao i u ispitivanju intervencija kod preloma kostiju (engl. *Fracture Intervention Trial*, FIT) (n=6459).

U studijama inicijalne efikasnosti, povećanje srednje vrednosti BMD u grupi koja je primala alendronat u dozi od 10 mg jednom dnevno u odnosu na placebo nakon tri godine iznosilo je 8,8%, 5,9%, odnosno 7,8% na kičmenom stubu, vratu femura, odnosno trohanteru. Takođe je došlo do značajnog povećanja ukupnog BMD celog skeleta. Uočeno je smanjenje od 48% (3,2% za alendronat u odnosu na 6,2% za placebo) u grupi pacijenata koji su lečeni alendronatom, a koji su imali jednu ili više fraktura kičmenih pršljenova u odnosu na one koji su primali placebo. U dvogodišnjem produžetku ovih studija, vrednost BMD kičmenog stuba i trohantera nastavila je da se povećava, a vrednost BMD vrata femura i ukupnog skeleta je održan na istom nivou.

FIT ispitivanje se sastojalo od dve placebo kontrolisane studije u kojima je alendronat primenjivan kao dnevna terapija (5 mg dnevno tokom dve godine i 10 mg dnevno tokom još jedne ili dve dodatne godine):

- FIT 1: Trogodišnja studija sa 2027 pacijentkinja koje su imale najmanje jedan prethodni prelom kičmenog pršljena (kompresivni) na početku studije. U ovoj studiji, dnevna primena alendronata smanjila je incidencu  $\geq 1$  novog preloma kičmenog pršljena za 47% (7,9% kod alendronata u odnosu na 15,0% kod placeba). Pored toga, uočeno je statistički značajno smanjenje incidence preloma kuka (1,1% nasuprot 2,2%, što je smanjenje od 51%).
- FIT 2: Četvorogodišnja studija sa 4432 pacijentkinje sa malom koštanom masom ali bez prethodnih preloma kičmenog pršljena na početku studije. U ovoj studiji uočena je značajna razlika u analizi podgrupe žena sa osteoporozom (37% opšte populacije, prema prethodno navedenoj definiciji osteoporoze) u incidenciji preloma kuka (alendronat 1,0% nasuprot placebo 2,2%, što je smanjenje od 56%) i u incidenciji  $\geq 1$  preloma kičmenog pršljena (2,9% nasuprot 5,8%, što je smanjenje od 50%).

### *Laboratorijska ispitivanja*

U kliničkim studijama, asimptomatsko, blago i prolazno smanjenje vrednosti kalcijuma i fosfata u serumu, približno 18% i 10%, tim redom, kod pacijentkinja koje su bile na terapiji alendronatom u dozi od 10 mg/dnevno, nasuprot smanjenju kod pacijentkinja koje su dobijale placebo, a kod kojih je smanjenje bilo približno 12% i 3%. Međutim, incidenca smanjenja vrednosti kalcijuma u serumu na vrednosti <8,0 mg/dL (2,0 mmol/L) i vrednosti fosfata u serumu na vrednosti  $\leq 2,0$  mg/dL (0,65 mmol/L) bile su slične u obe ispitivane grupe.

### Pedijatrijska populacija

Natrijum-alendronat je ispitivan na malom broju pacijenata mlađih od 18 godina koji su obolevili od *osteogenesis imperfecta*. Rezultati ovih ispitivanja su nedovoljni da bi opravdali primenu natrijum-alendronata kod pacijenta sa *osteogenesis imperfecta*.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Alendronat

#### *Resorpcija*

U odnosu na intravensku referentnu dozu, prosečna bioraspoloživost alendronata nakon oralne primene kod žena bila je 0,64%, za doze u opsegu od 5 mg do 70 mg, kada je lek primenjivan ujutru natašte dva sata pre uzimanja standardnog doručka. Slično, bioraspoloživost je smanjena na procenjenih 0,46% i 0,39% kada je alendronat primenjen jedan sat ili pola sata pre standardnog doručka. U studijama osteoporoze, alendronat je bio efektivan kada je primenjen najmanje 30 minuta pre uzimanja prvog dnevnog obroka ili napitka.

Količina alendronata u leku Fosavance (70 mg/5600 i.j.), koji sadrži kombinaciju aktivnih supstanci, bioekvivalentna je količini alendronata koja se nalazi u monokomponentnoj tableti od 70 mg.

Bioraspoloživost je bila zanemarljiva bez obzira na to da li je alendronat primenjen uz standardni doručak ili do dva sata nakon doručka. Istovremena primena alendronata i kafe ili soka od pomorandže smanjila je bioraspoloživost za oko 60%.

Kod zdravih ispitanika, oralno primenjen prednizolon (20 mg tri puta dnevno tokom pet dana) nije doveo do klinički značajne promene u bioraspoloživosti alendronata nakon oralne primene (prosečno povećanje od 20% do 44%).

#### *Distribucija*

Ispitivanja na pacovima pokazala su da se alendronat privremeno distribuira u meka tkiva nakon intravenske primene doze od 1 mg/kg, ali se nakon toga brzo ponovo distribuira u kosti ili se izlučuje putem urina. Prosečna vrednost volumena distribucije u stanju ravnoteže, ne uključujući kosti, iznosi najmanje 28 litara kod ljudi. Koncentracija alendronata u plazmi nakon primene terapijskih oralnih doza je isuviše mala da bi se uradilo analitičko određivanje (< 5 nanogram/mL). Vezivanje za proteine plazme kod ljudi je oko 78%.

#### *Biotransformacija*

Nema dokaza da se alendronat metaboliše kod životinja ili ljudi.

#### *Eliminacija*

Nakon primene pojedinačne intravenske doze [<sup>14</sup>C] alendronata, oko 50% radioaktivnosti se izluči putem urina u toku prva 72 sata, a malo ili ništa radioaktivnosti se izluči putem fecesa. Nakon primene pojedinačne intravenske doze od 10 mg, bubrežni klirens alendronata iznosi 71 mL/min, a sistemski klirens ne prelazi 200 mL/min. Koncentracije u plazmi opadaju za više od 95% u toku prvih šest sati nakon intravenske primene. Terminalno poluvreme eliminacije kod ljudi procenjeno je na preko deset godina, što je odraz otpuštanja alendronata iz skeleta. Alendronat se ne izlučuje acido-baznim transportnim sistemom u bubrezima kod pacova i stoga se ne očekuje da remeti izlučivanje drugih lekova koji se kod ljudi izlučuju preko ovog sistema.

## Holekalciferol

### *Resorpcija*

Kod zdravih odraslih ispitanika (žene i muškarci), nakon primene leka Fosavance u dozi od 70 mg/5600 i.j. natašte dva sata pre uzimanja obroka, srednja vrednost površina ispod krive serum-koncentracija-vreme (PIK<sub>0-80 sati</sub>) za vitamin D<sub>3</sub> (nije prilagođeno za vrednosti endogenog vitamina D<sub>3</sub>) bila je 490,2 nanogram•sat/mL. Srednja vrednost maksimalne koncentracije u serumu (C<sub>max</sub>) vitamina D<sub>3</sub> bila je 12,2 nanogram/mL, a medijana vremena do postizanja maksimalne koncentracije u serumu (T<sub>max</sub>) bila je 10,6 sati. Bioraspoloživost 5600 i.j. vitamina D<sub>3</sub> iz leka Fosavance, slična je bioraspoloživosti 5600 i.j. vitamina D<sub>3</sub> kada se daje u monoterapiji.

### *Distribucija*

Nakon resorpcije, vitamin D<sub>3</sub> ulazi u krv u sastavu hilomikrona. Vitamin D<sub>3</sub> se brzo distribuira uglavnom u jetri gde se i metaboliše u 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub> koji je i najveći depo ovog vitamina. Manje količine vitamina D<sub>3</sub> se distribuira u masno i mišićno tkivo i deponuju kao vitamin D<sub>3</sub>, odakle se kasnije oslobađaju u cirkulaciju. Vitamin D<sub>3</sub> u cirkulaciji se vezuje za vitamin-D vezujući protein.

### *Biotransformacija*

Vitamin D<sub>3</sub> se brzo metaboliše hidroksilacijom u jetri u 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub>, a nakon toga se metaboliše u bubrezima u 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub> koji je biološki aktivni oblik. Do dalje hidroksilacije dolazi pre eliminacije. Mala količina vitamina D<sub>3</sub> podleže glukuronidaciji pre eliminacije.

### *Eliminacija*

Kada se radioaktivno-obeleženi vitamin D<sub>3</sub> primeni kod zdravih ispitanika, prosečna vrednost izlučene radioaktivnosti u urinu nakon 48 sati iznosila je 2,4%, a prosečna vrednost izlučene radioaktivnosti u fecesu nakon 4 dana iznosila je 4,9%. U oba slučaja, izlučena radioaktivnost skoro isključivo je bila u obliku metabolita. Srednja vrednost poluvremena eliminacije vitamina D<sub>3</sub> u serumu nakon primene oralne doze leka Fosavance (70 mg/2800 i.j.) iznosi oko 24 sata.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Prekliničke studije pokazuju da se alendronat, koji se nije deponovao u kostima, brzo izlučuje putem urina. Kod životinja, nije dokazano da dolazi do zasićenja deponovanja u kosti nakon dugotrajne primene leka u kumulativnim intravenskim dozama i do 35 mg/kg. Mada nema dostupnih kliničkih podataka, verovatno je da je, kao i kod životinja, eliminacija alendronata preko bubrega smanjena kod pacijentkinja sa oštećenjem funkcije bubrega. Stoga, može da se očekuje nešto veća kumulacija alendronata u kostima kod pacijentkinja sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2).

## **5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka**

Nisu sprovedene prekliničke studije sa kombinacijom alendronata i holekalciferola.

### Alendronat

Preklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. Ispitivanja na pacovima su pokazala da je primena alendronata tokom trudnoće bila povezana sa otežanim okotom koji je bio povezan sa hipokalcemijom. U studijama na pacovima kojima su davane velike doze, došlo je do povećane incidence nepotpune osifikacije kod fetusa. Nije poznato da li se ovo odnosi i na ljude.

### Holekalciferol

U studijama na životinjama uočena je reproduktivna toksičnost, pri primeni doza koje su bile daleko iznad terapijskog opsega za ljude.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Celuloza, mikrokristalna (E460),  
Laktoza, bezvodna,  
Trigliceridi, srednje dužine lanaca,  
Želatin,  
Kroskarmeloza-natrijum,  
Saharoza,  
Silicijum-dioksid, koloidni,  
Magnezijum stearat (E572),  
Butilhidroksitoluen (E321),  
Skrob, modifikovani (kukuruzni),  
Natrijum-aluminijum-silikat (E554).

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenjivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

18 meseci.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka**

Unutrašnje pakovanje je Al/Al blister koji sadrži 4 tablete.  
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 4 tablete i Uputstvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

MERCK SHARP & DOHME D.O.O.  
Omladinskih brigada 90a/1400  
Beograd – Novi Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00742-18-002

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 21.06.2010  
Datum poslednje obnove dozvole: 01.03.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Mart, 2019.