

**КРАТКА  
ХАРАКТЕРИСТИКА**

**FOSAVANCE<sup>®</sup>**

*(alendronate acid and colecalciferol, MSD)*

## 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

FOSAVANCE®

(ФОСАВАНС)

## 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 70 mg alendronic acid като alendronate sodium trihydrate и 70 микрограма (2800IU) colescalciferol (витамин D<sub>3</sub>).

За помощни вещества, виж раздел 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

С форма на капсула, бели до светло-кремали таблетки, с изобразени контури на кост от едната страна и '710' от другата.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Показания

Лечение на постменопаузна остеопороза при пациенти с риск от витамин D недостатъчност. FOSAVANCE намалява риска от вертебрални и бедрени фрактури.

### 4.2 Дозировка и начин на употреба

Препоръчаната доза е една (70 mg/70 микрограма) таблетка един път седмично.

Поради характера на болестния процес при остеопороза, FOSAVANCE е предназначен за продължително приложение.

*За да се осигури адекватно абсорбиране на алендроната:*

FOSAVANCE трябва да се приема само с вода (не минерална вода) не по-малко от 30 минути преди първото приемане на храна, течности или лекарствен продукт (включително антиациди, калциеви добавки и витамини) за деня. Съществува вероятност останалите течности (включително минерална вода), храни и някои лекарствени продукти да редуцират абсорбцията на алендронат (виж раздел 4.5).

*Инструкциите по-долу трябва да се следват в указания ред, за да се сведе до минимум риска от дразнене на хранопровода и съпровождащите го нежелани реакции (виж раздел 4.4):*

- FOSAVANCE трябва да се приема при ставане сутрин от сън с пълна чаша вода (не по-малко от 200ml).
- Пациентите не трябва да дъвчат таблетката или да я оставят да се разтвори в устата



им, поради възможността да се получат улцерации на хранопровода.

- Пациентите могат да лягат едва след първото си хранене за деня, което трябва да е не по-малко от 30 минути след приемане на таблетката.
- Пациентите не трябва да лягат поне 30 минути след приемане на FOSAVANCE.
- FOSAVANCE не трябва да се взема преди лягане или преди ставане от сън

Пациентите следва да получават допълнително калций, ако приемът е неадекватен (виж раздел 4.4). Трябва да се преценява индивидуално добавянето на витамин D, като се има пред вид приемания с витамини и хранителни добавки витамин D. Еквивалентността на 2800IU витамин D<sub>3</sub> седмично от FOSAVANCE към ежедневно приемания витамин D 400 IU не е проучена.

*Приложение в напреднала възраст:*

По време на клиничните изпитвания не е забелязана обусловена от възрастта разлика в профилите на ефективност или безопасност на алендронат. Поради това не се налага корекция на дозата при приложение в напреднала възраст.

*Приложение при бъбречно увреждане:*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти със скорост на гломерулна филтрация (СГФ) над 35ml/min. Поради липса на клиничен опит FOSAVANCE не се препоръчва при пациенти с бъбречно увреждане, при което СГФ е под 35ml/min.

*Приложение в детска и юношеска възраст:*

Няма проучвания върху приложението на FOSAVANCE в детска и юношеска възраст и поради това продуктът не трябва да се прилага при тези възрастови групи.

#### 4.3 Противопоказания

- Свърхчувствителност към активните съставки или някое от помощните вещества.
- Аномалии на хранопровода и други фактори, които забавят изпразването на хранопровода, като стриктури или ахалазия.
- Невъзможност пациентът да остане в седнало или изправено положение в продължение поне на 30 минути.
- Хипокалциемия.

#### 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

*Алендронат*

Алендронат може да предизвика локално дразнене на лигавицата в горната част на храносмилателния тракт. Тъй като съществува опасност от влошаване на съществуващо заболяване, трябва да се подхожда внимателно, когато алендронат се прилага на пациенти с активни проблеми в горната част на храносмилателния тракт, като дисфагия, езофагеални заболявания, гастрит, дуоденит, язви, или с анамнестични данни за прекарано наскоро (в рамките на предходната година) тежко стомашно-чревно заболяване като пептична язва или активно гастроинтестинално кървене, или хирургическа интервенция на горната част на храносмилателния тракт различна от пилорпластика (виж раздел 4.3).

Езофагеални реакции (понякога тежки и налагащи хоспитализация), като езофагит, езофагеални язви и езофагеални ерозии, рядко последвани от езофагеална стриктура са съобщавани при пациенти лекувани с алендронат. Поради това лекарите трябва да бъдат с повишено внимание по отношение на всяка проява или симптом, характерни за възможна



езофагеална реакция, а пациентите трябва да бъдат инструктирани да прекратят лечението с алендронат и да потърсят медицинска помощ, при поява на симптоми на езофагеално дразнене като дисфагия, болка при преглъщане или ретростернална болка, новопоявила се или влошила се пареща болка в гърдите (виж раздел 4.8).

Има тенденция рискът от тежки езофагеални нежелани реакции да бъде по-голям при пациенти, които не приемат правилно алендронат и/или, които продължават да приемат алендронат след появата на симптоми предполагащи езофагеално дразнене. Много е важно пълните инструкции за начина на приемане да бъдат предоставени на пациента и разбрани от него (виж раздел 4.2). Пациентите следва да бъдат информирани, че ако не спазват тези инструкции могат да повишат за себе си риска от езофагеални проблеми.

Независимо от това, че по време на обстояните клинични изпитвания с алендронат не се наблюдава повишен риск, съществуват редки (пост-маркетингови) съобщения за стомашни или дуоденални язви, някои от тях тежки и с усложнения. Причинна връзка не може да бъде изключена (виж раздел 4.8).

При пациенти приемали бифосфонати се съобщава за костни, ставни и/или мускулни болки. В пост-маркетинговия период тези симптоми рядко са били тежки и/или водещи до ограничаване на жизнеспособността (виж раздел 4.8). Времето до поява на симптомите варира от един ден до няколко месеца след започване на лечението. При повечето пациенти преустановяването на лечението води до облекчаване на симптоматиката. При част от тях симптомите се появяват отново при възобновяване приема на същия лекарствен продукт или друг бифосфонат.

Пациентите следва да бъдат инструктирани, че ако пропуснат една доза FOSAVANCE трябва да вземат една таблетка на сутринта след като си спомнят. Не трябва да вземат две таблетки в един и същ ден, а да се върнат към приемането на една таблетка седмично, както първоначално е било планирано лечението им.

FOSAVANCE не се препоръчва при пациенти с бъбречно увреждане, при които СГФ е под 35ml/min (виж раздел 4.2).

Трябва да се имат предвид причини за остеопороза, различни от естрогенен дефицит и процеса на стареене.

Преди да започне лечение с FOSAVANCE следва да бъде коригирана хипокалциемията (виж раздел 4.3). Останалите смущения на минералната обмяна (като дефицит на витамин D и хипопаратироидизъм) също трябва да бъдат ефективно овладени преди да се започне лечение с FOSAVANCE. Съдържанието на витамин D във FOSAVANCE не е подходящо за коригиране на витамин D дефицит. При пациенти с подобни състояния при лечение с FOSAVANCE трябва да се следи серумния калций и симптомите на хипокалциемия.

Поради положителния ефект на алендронат по отношение повишаване костната минерализация, може да се получи понижение на серумния калций и фосфор. Тези понижения са обикновено малки и протичат асимптоматично. В същото време има единични съобщения за симптоматична хипокалциемия, понякога протичаща тежко и често при пациенти с предразполагащи към това състояния (напр. хипопаратироидизъм, витамин D дефицит и нарушена абсорбция на калций) (виж раздел 4.8).

#### *Холекалциферол*

Витамин D3 може да увеличи хипокалциемията и/или хиперкалциурията, когато се прилага при пациенти, чиито заболявания са свързани с не регулирана свръхпродукция на калцитриол (напр. левкемия, лимфом, саркоидоза). При тези пациенти следва да се наблюдава нивото на калций в урина и серум.

Пациенти с нарушена абсорбция може да не са в състояние да абсорбират адекватно витамин D3.



*Помощни вещества*

Този лекарствен продукт съдържа лактоза и захароза. Пациенти с рядко срещани наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, непоносимост към галактоза, Lарр лактазен дефицит, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтаза недостатъчност, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

**4.5 Лекарствени и други взаимодействия***Алендронат*

Ако се приема едновременно с храна и течности (включително минерална вода), калциеви добавки, антиациди и някои перорални лекарствени продукти, абсорбцията на алендронат се променя. Поради това пациентите трябва да изчакат поне 30 минути след приемане на алендронат, преди да вземат някакъв друг лекарствен продукт (виж раздели 4.2 и 5.2).

Не се очакват други взаимодействия с лекарствени продукти, които да имат клинично значение. Някои пациенти в клиничните изпитвания са получавали естроген (интравагинално, трансдермално или орално) докато са приемали алендронат. Не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции в резултат на едновременното приложение на тези продукти.

Макар че не са провеждани проучвания върху специфично взаимодействие, по време на клиничните изпитвания алендронат е прилаган заедно с най-различни, често предписвани лекарствени продукти без данни за взаимодействия с клинично значение.

*Холекалциферол*

Олестра, минерални масла, орлистат и производни на жлъчната киселина (напр. холестирамин, холестипол) могат да нарушат абсорбцията на витамин D. Антиконвулсанти, симетидин и тиазиди могат да повишат разграждането на витамин D. Може да се прецени включването допълнително на витамин D добавки на индивидуална основа.

**4.6 Бременност и кърмене**

FOSAVANCE е предназначен за приложение само при жени в постменопауза и поради това не трябва да се прилага на жени по време на бременност или кърмене.

Няма адекватни данни за прилагането на FOSAVANCE при бременни жени. Проучванията с алендронат при животни не показват съществуване на директен увреждащ ефект по отношение на бременност, развитие на ембриона/плода или послеродовото развитие. Прилагането на алендронат на бременни плъхове е причинило дистоция, свързана с хипокалциемия (виж раздел 5.3). Проучванията върху животни показват наличието на хиперкалциемия и репродуктивна токсичност при високи дози витамин D (виж раздел 5.3).

Не е известно дали алендронат се екскретира в майчиното мляко. Холекалциферол и някои от неговите активни метаболити преминават в майчиното мляко.

**4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

В същото време, няма информация, която да показва, че FOSAVANCE влияе върху способността на пациента да шофира или работи на машини.

**4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Изложените по-долу нежелани лекарствени реакции са наблюдавани по време на клинични изпитвания и/или постмаркетинговото приложение на алендронат.



Няма регистрирани нови нежелани лекарствени реакции специфични за FOSAVANCE.

[Чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Не чести ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), Редки ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1000$ ), Много редки ( $< 1/10,000$  включително изолирани случаи)]

**Нарушения на имунната система:**

**Редки:** реакции на свръх чувствителност, включително уртикария и ангиоедем

**Нарушения в метаболизма и храненето:**

**Редки:** симптоматична хипокалциемия, често свързана с предразполагащи състояния, (виж раздел 4.4)

**Нарушения на нервната система:**

**Чести:** главоболие

**Очни нарушения:**

**Редки:** увеит, склерит, еписклерит

**Гастроинтестинални нарушения:**

**Чести:** коремна болка, диспепсия, запек, диария, подуване на корема, езофагеална язва\*, дисфагия\*, разпъване на корема, кисела регургитация

**Не чести:** гадене, повръщане, гастрит, езофагит\*, езофагеални ерозии\*, мелена

**Редки:** езофагеална стриктура\*, орофарингеална улцерация\*, перфорации, язви кървене в горната част на СЧТ (виж раздел 4.4); локализиращи остеонекрози на челюстта, обикновено при вадене на зъб и/или локална инфекция, често със забавено заздравяване.

\*Виж раздели 4.2 и 4.4

**Нарушение на кожата и подкожна тъкан:**

**Не чести:** обрив, сърбеж, еритем

**Редки:** обрив с чувствителност към светлина

**Много редки и изолирани случаи:** изолирани случаи на тежки кожни реакции, включително синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза

**Нарушения на костно-мускулна, съединителна и костна тъкан:**

**Чести:** костно-мускулна (кости, мускули или стави) болка

**Редки:** силна костно-мускулна (кости, мускули или стави) болка (виж раздел 4.4)

**Общи нарушения и свързани с мястото на приложение:**

**Редки:** преходни симптоми като при отговор в остра фаза (миалгия, общо неразположение и рядко - треска), обикновено при



започване на лечението.

#### *Резултати от лабораторни изследвания*

При клиничните изпитвания се наблюдава асимптоматично леко и преходно понижаване на серумния калций и фосфор при приблизително 18 % и съответно 10 % от пациентите приемали алендронат 10 mg/ден в сравнение с приблизително 12 % и 3 % от тези на плацебо. Същевременно обаче, случаите на понижаване на серумния калций до < 8.0 mg/dl (2.0 mmol/l) и серумните фосфати до  $\leq$  2.0 mg/dl (0.65 mmol/l) при двете третирани групи са еднакви.

#### 4.9 Предозиране

##### *Алендронат*

При перорално предозиране може да се развият хипокалциемия, хипофосфатемия и реакции от страна на горната част на стомашно-чревния тракт, като разстроено стомах, пареща болка в гърдите, езофагит, гастрит или язва.

Няма специфична информация за лечение при предозиране с алендронат. При предозиране на FOSAVANCE, за свързване на алендроната трябва да се даде мляко или антиациди. Поради риска от дразнене на хранопровода, не трябва да се предизвиква повръщане, а пациентът трябва да остане напълно изправен.

##### *Холекалциферол*

Не е наблюдавана токсичност при продължително лечение на здрави индивиди с доза по-малка от 10,000 IU/ден витамин D. В клинично проучване при здрави индивиди дневна доза от 4000 IU витамин D<sub>3</sub> прилагана не по-малко от пет месеца не е причинила хиперкалциурия или хиперкалциемия.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1. Фармакодинамични свойства

*Фармакотерапевтична група:* Лекарствени продукти за лечение на костни заболявания [предстояща]

АТС код: M05XX [предстоящ]

FOSAVANCE е комбинирана таблетка съдържаща двете активни вещества alendronate sodium trihydrate и colecalciferol (витамин D<sub>3</sub>).

##### *Алендронат*

Alendronate sodium е бифосфонат, който потиска остеокластната костна резорбция без пряк ефект върху костното формиране. Предклиничните проучвания показват преференциална локализация на алендронат в местата с активна резорбция. Активността на остеокластите се потиска, без да се повлияват тяхното възстановяване и прикрепване. Формираната по време на лечението с алендронат кост е с нормални свойства.

##### *Холекалциферол (витамин D<sub>3</sub>)*

Витамин D<sub>3</sub> се произвежда в кожата от трансформирането на 7-dehydrocholesterol във витамин D<sub>3</sub> от ултравиолетовите лъчи. При липса на адекватно излагане на слънчеви лъчи, витамин D<sub>3</sub> е съществен елемент от храната. Витамин D<sub>3</sub> се превръща в 25-хидроксивитамин D<sub>3</sub> в черния дроб, като се съхранява докато е необходимо. Превръщането в активен калций-мобилизиращ хормон 1,25-дихидроксивитамин D<sub>3</sub> (калцитриол) в бъбреците е предмет на активна регулация. Основното действие на 1,25-дихидроксивитамин D<sub>3</sub> е да повишава чревната абсорбция на калций и фосфати, както и да регулира серумния калций, бъбречната екскреция на калций и фосфати, костното формиране и костната резорбция.



Витамин D<sub>3</sub> е нужен за нормалното костно формиране. Недостатъчност на витамин D се развива когато и двата механизма – слънчева светлина и прием с храната – са неадекватно представени. Недостатъчността е съпроводена с негативен калциев баланс, загуба на костна тъкан и повишен риск от фрактури на костите. При тежките случаи, дефицитът води до вторичен хиперпаратироидизъм, хипофосфатемия, проксимална мускулна слабост и остеомаляция, понатагъшно повишение на риска падане и фрактури при индивиди с остеопороза.

Остеопорозата се определя като състояние с костна минерална плътност (КМП) на гръбначен стълб или бедрена кост 2.5 стандартни отклонения (CO) под средната за нормални индивиди в млада възраст стойност, или като предхождаща фрактура независимо от стойностите на КМП.

#### *Изпитване на FOSAVANCE*

Ефектът на FOSAVANCE върху статуса на витамин D е обективизиран при 15-седмично, многонационално клинично изпитване с участието на 682 жени с остеопороза, след менопауза (серумен 25-хидроксивитамин D в началото: средна стойност, 56 pmol/l [22.3 ng/ml]; диапазон, 22.5-225 pmol/l [9-90 ng/ml]). Пациентите са получили FOSAVANCE (алендронат 70 mg/витамин D<sub>3</sub> 2800IU) (n=350) или FOSAMAX (алендронат) 70 mg (n=332) един път седмично; забранено е било прилагането на витамин D добавки. След 15 седмици лечение, средната стойност на серумните нива на 25-хидроксивитамин D е била значително по-висока (26 %) в групата лекувана с FOSAVANCE (56 pmol/l [23 ng/ml]) отколкото при групата лекувана само с алендронат (46 pmol/l [18.2 ng/ml]). За 15 седмици лечение процентът пациенти с витамин D недостатъчност (серумен 25-хидроксивитамин D < 37.5 pmol/l [< 15 ng/ml]) е бил значително редуциран - със 62.5 % при пациентите на FOSAVANCE в сравнение с тези само на алендронат (съответно 12 % срещу 32 %). Процентът на пациентите с витамин D дефицит (серумен 25-хидроксивитамин D < 22.5 pmol/l [< 9 ng/ml]) е бил значително редуциран - 92 % при FOSAVANCE в сравнение само с алендронат (съответно 1 % срещу 13 %). В това изпитване средните нива на 25-хидроксивитамин D при пациенти с витамин D недостатъчност при началното посещение (25- хидроксивитамин D, 22.5 до 37.5 pmol/l [9 to < 15 ng/ml]) са нараснали от 30 pmol/l (12.1 ng/ml) до 40 pmol/l (15.9 ng/ml) след 15 седмици в групата на FOSAVANCE (n=75) и са спаднали от 30 pmol/l (12.0 ng/ml) при началното посещение на 26 pmol/l (10.4 ng/ml) на 15 седмица от приложението в групата, която е само на алендронат (n=70). Не е имало разлика между провеждащите лечение групи по отношение средните стойности на калций, фосфор или 24-часов калций в урина.

#### *Изпитвания с алендронат*

Терапевтичната еквивалентност на алендронат един път седмично в доза 70 mg (n=519) и алендронат 10 mg дневно (n=370) е доказана в едногодишно многоцентрово изпитване при жени в постменопауза с остеопороза. Средното повишение спрямо спрямо изходното ниво на КМП в областта на гръбначния стълб за една година е 5.1 % (95 % CI: 4.8, 5.4 %) в групата на доза 70 mg един път седмично и 5.4 % (95 % CI: 5.0, 5.8 %) в групата на доза 10 mg дневно. Средното повишение на КМП е 2.3 % и 2.9 % в областта на шийката на бедрената кост и 2.9 % и 3.1 % на бедрена кост в групата на 70 mg един път седмично и съответно на 10 mg дневно. Двете провеждали лечение групи са показали близки резултати и по отношение повишението на КМП в останалите места от костната система.

Ефектите на алендронат върху костната маса и честотата на фрактурите при жени в постменопауза са проследени при две начални изпитвания за определяне на ефикасността, със сходен дизайн (n=994), както и при проучването Fracture Intervention Trial (FIT: n=6,459).

При началните изпитвания за определяне на ефикасността средното повишаване на КМП с алендронат 10 mg/ден спрямо плацебо след три години лечение е било 8.8 % / 5.9 % и 7.8 % в областта на гръбначния стълб, шийка на бедрена кост и съответно трохантер. Общата стойност на КМП за цяло тяло също е нараснала значително. Наблюдавано е понижаване с 48 % (алендронат 3.2 % спрямо плацебо 6.2 %) в дела на пациентите лекувани с





алендронат получили една или повече вертебрални фрактури в сравнение с тези, които са третирани с плацебо. При удължаване с две години на тези изпитвания КМП в областта на гръбначният стълб и трохантер е продължила да се увеличава, а КМП в областта на шийката на бедрената кост и общо за тялото се е запазила на същото ниво.

FIT включва две плацебо-контролирани изпитвания с ежедневно прилаган алендронат (5 mg дневно в продължение на две години и 10 mg дневно за още една или две допълнителни години):

- FIT 1: Тригодишно изпитване с 2027 пациента, които първоначално са били поне с една вертебрална (компресионна) фрактура. При това изпитване прилаганият ежедневно алендронат е намалил честотата на  $\geq 1$  нова вертебрална фрактура с 47 % (алендронат 7.9 % срещу плацебо 15.0 %). Освен това е установено и наличието на статистически значимо редуциране на честотата на фрактури в областта на бедрена кост (1.1 % срещу 2.2 %, намаление от 51 %).
- FIT 2: Четиригодишно изпитване с 4432 пациента с ниски стойности на костната маса, но без вертебрална фрактура в началото. При това изпитване е наблюдавана сигнификантна разлика при анализирането на подгрупата жени с остеопороза (37 % от общата популация, които отговарят на посоченото по-горе определение за остеопороза) по отношение честотата на фрактури на бедрената кост (алендронат 1.0 % срещу плацебо 2.2 %, намаление от 56 %) и по отношение честотата на  $\geq 1$  вертебрална фрактура (2.9 % срещу 5.8 %, намаление от 50 %).

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### *Алендронат*

#### Абсорбция

Спрямо референтна венозна доза, пероралната средна бионаличност на алендронат при жените е била 0.64 % при дози в диапазона 5 до 70 mg, когато са приложени след гладуване през нощта и два часа преди стандартизирана закуска. По-подобен начин е намалила бионаличността до 0.46 % и 0.39 %, когато алендронат е бил прилаган един час или половин час преди стандартизирана закуска. При изпитванията при остеопороза, алендронат е бил ефективен, когато е прилаган поне 30 минути преди първият прием на храна или течности за деня.

Алендронатният компонент на комбинираните таблетки FOSAVANCE е биоеквивалентен на алендронат 70 mg таблетка.

Бионаличността е незначителна, когато алендронат е прилаган с или до два часа след стандартизирана закуска. Едновременното приемане на алендронат и кафе или портокалов сок е намалило бионаличността с около 60 %.

При здрави индивиди, перорален преднизон (20 mg три пъти дневно в продължение на пет дни) не е довел до клинично значима промяна в пероралната бионаличност на алендронат (средно повишение в диапазона 20 % до 44 %).

#### Разпределение

Проучванията при плъхове показват, че при венозното инжектиране на доза от 1 mg/kg, алендронат за кратко навлиза в меките тъкани, но след това бързо се преразпределя в костите или се екскретира в урината. При хора, средният обем на разпределение в състояние на устойчиво равновесие, като се изключи костната тъкан, е поне 28 литра. Концентрациите на алендронат в плазма след терапевтично дозиране перорално са твърде ниски, за да бъдат установени в аналитичен порядък (< 5 ng/ml). Свързаното с протеини в човешка плазма е приблизително 78 %.

#### Биотрансформация



Няма данни, че при хора или животни алендронат се метаболизира.

#### Елиминирание

След еднократно венозно приложена доза на маркиран с [<sup>14</sup>C]алендронат, приблизително 50 % от радиоактивността се е екскретирала в урината в рамките на 72 часа и малко или никакво количество радиоактивност е установена във фекалии. След прилагане на еднократна венозна доза от 10 mg, бъбречният клирънс на алендронат е била 71 ml/min, а системният клирънс не е надвишил 200 ml/min. Плазмените концентрации са се понижали с над 95 % до шест часа след венозно приложение. Терминалният полу-живот при хора се оценява на над десет години, което отразява освобождаването на алендронат от костната тъкан. Алендронат не се екскретира чрез киселинната или основна транспортни системи на бъбреците при плъхове, и поради това не се предполага, че би повлиял на екскретирането на други лекарствени продукти през тези системи при хора.

#### Холекалциферол

##### Абсорбция

При здрави възрастни индивиди (мъже и жени), при приложение на FOSAVANCE след нощно гладуване и поне два часа преди хранене, средната площ под кривата за серум концентрация-време ( $AUC_{0-120 \text{ часа}}$ ) за витамин D<sub>3</sub> (без коригиране за ендогенни нива на витамин D<sub>3</sub>) е била 296.4 ng·hr/ml. Средната максимална серумна концентрация (C<sub>max</sub>) за витамин D<sub>3</sub> е била 5.9 ng/ml, а средното време за постигане на максимална серумна концентрация (T<sub>max</sub>) е била 12 часа. Бионаличността на 2800 IU витамин D<sub>3</sub> при FOSAVANCE е подобна на 2800 IU витамин D<sub>3</sub> приложен самостоятелно.

##### Разпределение

След като се абсорбира, витамин D<sub>3</sub> навлиза в кръвта като част от хиломикроните. Витамин D<sub>3</sub> бързо се разпределя, основно в черния дроб, където се метаболизира до 25-хидроксивитамин D<sub>3</sub>, основната форма на съхранение. По-малки количества се разпределят в мастната тъкан и мускулната тъкан и се съхраняват там като витамин D<sub>3</sub> до освобождаването им по-късно в циркулацията. Циркулиращият витамин D<sub>3</sub> се свързва с витамин D-свързващия протенин.

##### Биотрансформация

Витамин D<sub>3</sub> бързо се метаболизира чрез хидроксилиране в черния дроб до 25-хидроксивитамин D<sub>3</sub> и след това се метаболизира в бъбреците до 1,25-дихидроксивитамин D<sub>3</sub>, който представлява биологично активната форма. По-нататъшно хидроксилиране се осъществява преди елиминирането. Малък процент от витамин D<sub>3</sub> се подлага на глюкорониране преди елиминиране.

##### Елиминирание

Когато радиоактивен витамин D<sub>3</sub> е прилаган на здрави индивиди, средната уринарна екскреция на радиоактивност след 48 часа е била 2.4 %, а средната фекална екскреция на радиоактивност след 4 дни е 4.9 %. И при двата случая екскретираната радиоактивност е била почти изцяло под формата на метаболити на основното съединение. Средният полу-живот на витамин D<sub>3</sub> в серум след орално приложение на FOSAVANCE е приблизително 24 часа.

##### Характеристики при пациенти

Предклиничните изпитвания показват, че алендронат, който не е отложен в костите, бързо се екскретира в урината. Няма данни за насищане на костния прием след продължително приложение на кумулативни венозни дози до 35 mg/kg при животни. Макар че не разполагаме с клинична информация, възможно е, както при животните, елиминирането на алендронат чрез бъбреците да бъде редуцирано при пациенти с увредена бъбречна функция. Поради това може да се очаква донякъде по-изразено акумулиране на алендронат в костите при пациенти с увредена бъбречна функция (виж раздел 4.2).

### 5.3 Предклинични данни за безопасност



Не са провеждани предклинични проучвания с комбинацията от алендронат и холекалциферол.

#### *Алендронат*

Данните от предклиничните изпитвания, основаващи се на конвенционалните за фармакологията изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и канцерогенен потенциал, не показват съществуване на специална опасност за хора. Изпитванията върху плъхове показват, че третирането с алендронат по време на бременност е съпроводено с дистоция при женските индивиди по време на раждане, което се свързва с хипокалциемията. По време на изпитванията плъховете, на които са приложени високи дози, са били с повишена честота на непълна фетална осификация. Значението на този резултат за хора не е известно.

#### *Холекалциферол*

При прилагането при животни на дози, много по-високи от терапевтичните при хора, се наблюдава репродуктивна токсичност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества и техните количества**

Microcrystalline cellulose(E460)  
Lactose anhydrous  
Medium chain triglycerides  
Gelatin  
Croscarmellose sodium  
Sucrose  
Colloidal silicon dioxide  
Magnesium stearate (E572)  
Butylated hydroxytoluene (E321)  
Modified starch (царевично)  
Sodium aluminium silicate (E554)

### **6.2 Физико-химични несъвместимости**

Няма такива

### **6.3 Срок на годност**

18 месеца.

### **6.4 Специални условия за съхранение**

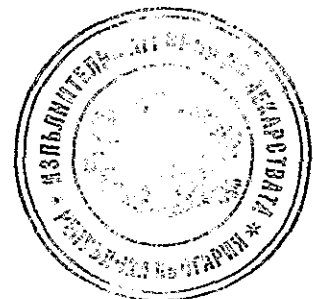
Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага и светлина.

### **6.5 Данни за опаковката**

Първична опаковка - Алуминиев блистер, вграден в двойно сгъващо се картонено фолио

Вторична опаковка - картонена кутия

Всяка опаковка съдържа 2, 4, 6, 12 или 40 таблетки



Възможно е на пазара да не се предлагат всички видове опаковки.

**6.6 Препоръки при употреба**

Няма специални изисквания.

**7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Бул. "Н. Вапцаров" № 55  
ЕКСПО 2000, ет. 1, източно крило, сектори Б1 и Б2, София,  
България

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ**

20060049

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

06.02.2006 г.

**10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Месец септември 2005г.

