

# SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

FOSAVANCE® 70 mg/5600 IU tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 70 mg acidum alendronicum jako natrii alendronas trihydricus a 140 mikrogramů (5 600 IU) colecalciferolum (vitamin D<sub>3</sub>).

Pomocné látky:

Jedna tableta obsahuje 63 mg bezvodé laktózy a 16 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Tablety ve tvaru modifikovaného čtyřúhelníku, bílé až téměř bílé barvy, se siluetou kosti na jedné straně a číslem "270" na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba postmenopauzální osteoporózy u pacientek, které nedostávají suplementaci vitamínem D a jsou v riziku nedostatku vitamínu D.

FOSAVANCE snižuje riziko fraktur obratlů a kyčle.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučená dávka je jedna tableta FOSAVANCE jednou týdně.

Kvůli povaze chorobného procesu v rámci osteoporózy je FOSAVANCE určen k dlouhodobému užívání.

*K zajištění dostatečného vstřebávání alendronátu:*

FOSAVANCE je nutno užívat pouze s vodou (**ne** minerální vodou) nejméně 30 minut před prvním jídlem, nápojem nebo léčivým přípravkem daného dne (včetně antacid, doplňků vápníku a vitamínů). Ostatní nápoje (včetně minerální vody), potraviny a některé léčivé přípravky pravděpodobně snižují absorpci alendronátu (viz bod 4.5).

*Následující pokyny musí být přesně dodržovány, aby se minimalizovalo riziko podráždění jícnu a s tím spojených nežádoucích reakcí (viz bod 4.4):*

- FOSAVANCE se musí užívat až poté, co pacientka vstane, a je nutno jej zapít plnou sklenicí vody (ne méně než 200 ml).

---

® Registrovaná ochranná známka Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, U.S.A.

- Pacientky mají polykat tablety přípravku FOSAVANCE pouze celé. Pacientky nesmějí tabletu drtit ani žvýkat nebo nechat rozpustit v ústech vzhledem k možnosti orofaryngeální ulcerace.
- Pacientky si nesmí po požití tablety lehnout až do doby po prvním jídle, které by mělo následovat nejdříve 30 minut po užití tablety.
- Pacientky si nesmí po užití přípravku FOSAVANCE lehnout po dobu alespoň 30 minut.
- FOSAVANCE se nesmí užívat před spaním nebo předtím, než pacientka ráno vstane.

Je-li příjem vápníku v potravě neadekvátní, pak by pacientky měly dostávat doplňkově kalcium (viz bod 4.4). Ekvivalence 5600 IU vitamínu D<sub>3</sub> jednou týdně v přípravku FOSAVANCE k dennímu dávkování vitamínu D 800 IU nebyla hodnocena.

#### *Použití u starších osob:*

V klinických studiích nebyl zjištěn žádný rozdíl v účinnosti ani profilu bezpečnosti alendronátu v závislosti na věku. Proto není nutno dávkování u starších osob nijak upravovat.

#### *Použití při poruše funkce ledvin:*

U pacientek s hodnotou glomerulární filtrace (GF) vyšší než 35 ml/min není nutno dávkování nijak upravovat. Vzhledem k nedostatku zkušeností se FOSAVANCE nedoporučuje pacientkám s poruchou funkce ledvin, kde hodnota GF je menší než 35 ml/min.

#### *Použití u dětí a dospívajících:*

FOSAVANCE nebyl hodnocen u dětí a dospívajících, a proto se jim nesmí podávat.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.
- Abnormality jícnu a další faktory, které zpomalují jeho vyprazdňování, jako je striktura nebo achalazie.
- Neschopnost stát nebo sedět vzpřímeně alespoň 30 minut.
- Hypokalcemie.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### *Alendronát*

Alendronát může způsobit lokální podráždění sliznice horní části gastrointestinálního traktu. Vzhledem k možnosti zhoršení základního onemocnění je opatrnost nutná v případech, kdy se alendronát podává pacientkám s aktivními poruchami funkce horní části gastrointestinálního traktu, jako je dysfagie, onemocnění jícnu, gastritida, duodenitida, vředy, případně závažné onemocnění gastrointestinálního traktu v nedávné minulosti (během předešlého roku), jako je peptický vřed nebo aktivní krvácení do gastrointestinálního traktu nebo operace v horní části gastrointestinálního traktu, kromě pyloroplastiky (viz bod 4.3). U pacientek, u kterých byl diagnostikován Barrettův jícen, musí ošetřující lékař individuálně zvážit přínosy léčby a možná rizika y při podání alendronátu.

U pacientek užívajících alendronát byly popsány reakce jícnu (někdy závažné a vyžadující hospitalizaci) jako například ezofagitida, jícnové vředy a eroze jícnu, po nichž ojediněle následovala striktura jícnu. Lékaři proto musí pozorně sledovat jakékoli případné známky nebo symptomy signalizující možnou reakci jícnu a pacientky je nutno poučit o tom, aby - pokud by se u nich objevily příznaky podráždění jícnu, jako je dysfagie, bolest při polykání nebo retrosternální bolest, nově pálení žáhy nebo by se pálení žáhy zhoršilo - alendronát vysadily a vyhledaly lékařskou pomoc (viz bod 4.8).

Ukázalo se, že riziko závažných nežádoucích reakcí stoupá u pacientek, které nedodrží správný způsob užívání alendronátu a/nebo které pokračují v užívání alendronátu i po objevení se symptomů, které mohou znamenat ezofageální dráždění. Proto je velice důležité, aby pacientky dostaly všechny pokyny k užívání a aby jim porozuměly (viz bod 4.2). Pacientky by měly být informovány, že zanedbání těchto pokynů může zvýšit riziko ezofageálních problémů.

Během rozsáhlých klinických studií nebylo pozorováno zvýšené riziko, ale po uvedení na trh byly vzácně hlášeny žaludeční a jícnové vředy, některé z nich byly závažné a s komplikacemi (viz bod 4.8).

Osteonekróza čelisti, obecně v souvislosti s extrakcí zubu a/nebo místní infekcí (včetně osteomyelitidy) byla hlášena u pacientů s rakovinou, kteří dostávali léčebné režimy zahrnující bisfosfonáty podávané zejména intravenózně. Mnoho z těchto pacientů také dostávalo chemoterapii nebo kortikosteroidy. Osteonekróza čelisti byla také hlášena u pacientů s osteoporózou, kteří dostávali perorální bisfosfonáty.

U pacientů s doprovodnými rizikovými faktory (např. rakovina, chemoterapie, radioterapie, kortikosteroidy, špatná ústní hygiena, onemocnění peridonta) je třeba před zahájením léčby bisfosfonáty zvážit preventivní zubní vyšetření příslušným zubním lékařem.

Pokud je to možné, měli by se tito pacienti při léčbě vyhnout invazivním stomatologickým výkonům. U pacientů, u kterých se při léčbě bisfosfonáty objevila osteonekróza čelisti, může stomatologická operace zhoršit stav. Pro pacienty, kteří potřebují stomatologické výkony, nejsou žádné dostupné údaje, které by naznačovaly, zda přerušení léčby bisfosfonáty snižuje riziko osteonekrózy čelisti.

Klinické posouzení ošetřujícího lékaře by se mělo řídit plánem postupu pro každého pacienta založeném na individuálním hodnocení poměru přínos/riziko.

Pacienti užívající bisfosfonáty uváděli bolesti kostí, kloubů a/nebo svalů. Podle zkušeností po uvedení přípravku na trh byly tyto příznaky pouze vzácně závažné a/nebo invalidizující (viz bod 4.8). Doba od nástupu příznaků se pohybovala od jednoho dne do několika měsíců po zahájení léčby. Po vysazení léčby došlo u většiny pacientů ke zmírnění příznaků. U menší skupiny pacientů došlo při opětovné expozici popisovanému přípravku nebo jinému bisfosfonátu k recidivě příznaků.

U pacientů dlouhodobě léčených kyselinou alendronovou byly hlášeny stresové fraktury (rovněž známé jako insuficientní fraktury) proximální části femuru (začátek výskytu se pohyboval ve většině případů v rozmezí 18 měsíců až 10 let). Fraktury se objevily po minimálním poranění nebo bez přítomnosti poranění a u některých pacientů se objevila bolest v oblasti stehna, často často doprovází stresové fraktury detované zobrazovacími metodami, týdny až měsíce před výskytem úplné fraktury. Fraktury byly často bilaterální; proto by měl být u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří utrpěli frakturu v oblasti femuru, vyšetřen kontralaterální femur. Bylo také hlášeno špatné hojení těchto fraktur. U pacientů se stresovou frakturou je vhodné podávání bifosfátů přerušit, dokud se u těchto pacientů nevyhodnotí individuální poměr prospěšnosti léčby a jejích rizik. U pacientů se stresovou frakturou je vhodné podávání bifosfátů přerušit, dokud se u těchto pacientů nevyhodnotí individuální poměr prospěšnosti léčby a jejích rizik.

Pacientky je nutno poučit o tom, že pokud vynechají jednu týdenní dávku přípravku FOSAVANCE, musí užít jednu tabletu ráno v den, kdy si uvědomí, že dávku vynechaly. Nesmějí užít dvě tablety ve stejný den, ale musí se vrátit do normálního režimu užívání jedné tablety jednou týdně, a to v původně zvolený den.

Nedoporučuje se podávat FOSAVANCE pacientkám s poruchou renální funkce v případech, kdy je hodnota glomerulární filtrace nižší než 35 ml/min (viz bod 4.2).

Je třeba vzít v úvahu jiné příčiny osteoporózy než deficit estrogenu a stárnutí.

Hypokalcemie musí být upravena před začátkem terapie přípravkem FOSAVANCE (viz bod 4.3). Jiné poruchy minerálního metabolismu (jako je nedostatek vitamínu D a hypoparatyreoidismus) by měly být také účinně léčeny před zahájením terapie přípravkem FOSAVANCE. Obsah vitamínu D

v přípravku FOSAVANCE není vhodný k úpravě nedostatku vitamínu D. U pacientek s uvedenými typy postižení je nutno během léčby přípravkem FOSAVANCE sledovat sérové koncentrace vápníku a příznaky hypokalcemie.

Vzhledem k pozitivním účinkům alendronátu na zvyšování kostní mineralizace může dojít k poklesu sérových koncentrací kalcia a fosfátu, zvláště u pacientek, které užívají glukokortikoidy, u nichž může být vstřebávání vápníku zhoršeno. Tento pokles je obvykle malý a asymptomatický. Byly však zaznamenány ojedinělé zprávy o symptomatické hypokalcemii, která byla občas závažná a často se vyskytla u pacientek s predisponujícími onemocněními (např. hypoparatyreoidismem, nedostatkem vitamínu D a malabsorpcí vápníku) (viz bod 4.8).

#### *Cholekalciferol*

Pokud se vitamin D<sub>3</sub> podává pacientkám s onemocněním souvisejícím s neregulovanou nadměrnou tvorbou kalcitriolu (např. s leukemií, lymfomem, sarkoidózou), může zvyšovat stupeň hyperkalcemie a/nebo hyperkalciurie. U těchto pacientek je třeba sledovat koncentrace vápníku v moči a v séru.

U pacientek s malabsorpcí může docházet k nedostatečnému vstřebávání vitamínu D<sub>3</sub>.

#### *Pomocné látky*

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu a sacharózu. Pacientky se vzácnými dědičnými onemocněními intolerancí fruktózy, intolerancí galaktózy, Lappovou laktázovou deficiencí, glukózo-galaktózovou malabsorpcí nebo insuficiencí sacharázy-isomaltázy nesmí tento léčivý přípravek užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### *Alendronát*

Je pravděpodobné, že absorpce alendronátu je zhoršena podáním společně s jídlem a nápoji (včetně minerální vody), kalciovými přípravky, antacidy a některými perorálně užívanými léčivými přípravky. Proto musí pacientky po užití alendronátu počkat alespoň 30 minut před tím, než perorálně užijí nějaký další přípravek (viz body 4.2 a 5.2).

Žádné další klinicky významné interakce s léčivými přípravky se nepředpokládají. V klinických studiích dostávala řada pacientek současně s alendronátem estrogen (intravaginálně, transdermálně nebo perorálně). Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky, které by bylo možno připisovat jejich současnému užívání.

Jelikož užívání nesteroidních antirevmatik je spojeno s drážděním gastrointestinálního traktu, je při jejich současném podávání s alendronátem nutná opatrnost.

I když konkrétní studie interakcí nebyly provedeny, byl v klinických studiích alendronát užíván současně s celou řadou běžně předepisovaných přípravků bez důkazů klinicky relevantních interakcí.

#### *Cholekalciferol*

Olestra, minerální oleje, orlistat a sekvestranty žlučových kyselin (např. cholestyramin, kolestipol) mohou negativně ovlivnit vstřebávání vitamínu D. Antikonvulziva, cimetidin a thiazidy mohou zvýšit katabolismus vitamínu D. Individuálně lze zvážit další doplňky vitamínu D.

### **4.6 Těhotenství a kojení**

FOSAVANCE je určen pouze pro použití u žen po menopauze, a proto se nesmí užívat během těhotenství nebo u kojících žen.

Dostatečné množství údajů o užívání přípravku FOSAVANCE těhotnými ženami není k dispozici. Studie se zvířaty s alendronátem neprokázaly přímé škodlivé účinky, pokud se týká březosti, embryonálního/fetálního vývoje ani postnatálního vývoje. Alendronát podávaný březím potkaním samicím vyvolával dystokii v souvislosti s hypokalcemií (viz bod 5.3). Studie prováděné na zvířecích

modelech prokázaly hyperkalcémii a reprodukční toxicitu při podávání vysokých dávek vitamínu D (viz bod 5.3).

Není známo, zda se alendronát vylučuje do mateřského mléka lidí. Cholekalciferol a některé z jeho aktivních metabolitů do mateřského mléka přecházejí.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Určité nežádoucí účinky, které byly hlášeny u přípravku FOSAVANCE, však mohou u některých pacientek schopnost řídit nebo obsluhovat stroje ovlivnit. Individuální reakce na přípravek FOSAVANCE se mohou lišit (viz bod 4.8).

#### 4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích s alendronátem a/nebo po jeho uvedení na trh byly popsány následující nežádoucí účinky.

U přípravku FOSAVANCE nebyly zjištěny žádné další nežádoucí účinky.

[Časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )]

<b>Poruchy nervového systému:</b>	Časté: bolest hlavy
<b>Poruchy oka:</b>	Vzácné: uveitida, skleritida, episkleritida
<b>Gastrointestinální poruchy:</b>	Časté: bolest břicha, dyspepsie, zácpa, průjem, plynatost, jícnový vřed*, dysfagie*, nadýmání břicha, regurgitace kyselého obsahu žaludku Méně časté: nauzea, zvracení, gastritida, ezofagitida*, jícnové eroze*, melena Vzácné: striktura jícnu*, orofaryngeální ulcerace*, výskyt PUB (perforation, ulcers, bleeding = perforace, ulcerace, krvácení) v horní části gastrointestinálního traktu (viz bod 4.4) *Viz body 4.2 a 4.4.
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</b>	Méně časté: vyrážka, pruritus, erytém Vzácné: vyrážka s fotosenzitivitou Velmi vzácné: těžké kožní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</b>	Časté: muskuloskeletální (kosti, svaly nebo klouby) bolest Vzácné: těžká muskuloskeletální (kosti, svaly nebo klouby) bolest (viz bod 4.4)
<b>Poruchy metabolismu a výživy:</b>	Vzácné: symptomatická hypokalcémie, často ve spojení s predisponujícími onemocněními (viz bod 4.4)
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</b>	Vzácné: tranzientní symptomy, podobné symptomům akutní fáze (myalgie, malátnost a vzácně horečka), obvykle v souvislosti se zahájením léčby
<b>Poruchy imunitního systému:</b>	Vzácné: reakce přecitlivělosti včetně kopřivky a angioedému

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky (četnost není známa):

<b>Poruchy nervového systému:</b>	závrať, dysgeuzie
<b>Poruchy ucha a labyrintu:</b>	Vertigo
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</b>	Alopecie

<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</b>	Osteonekróza čelisti byla hlášena u pacientů léčených bisfosfonáty. Většina těchto hlášení byla u pacientů s rakovinou, ale stejné případy byly hlášeny také u pacientů léčených na osteoporózu. Osteonekróza čelisti je obecně spojována s extrakcí a/nebo lokální infekcí (včetně osteomyelitidy). Diagnóza rakoviny, chemoterapie, radioterapie, kortikosteroidy a nedostatečná ústní hygiena jsou také považovány za rizikové faktory (viz bod 4.4); otok kloubů; stresové fraktury proximální části femuru (viz bod 4.4).
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</b>	astenie, periferní edém

#### *Nálezy laboratorních testů*

V klinických studiích byl pozorován asymptomatický přechodný a mírný pokles sérového kalcia a fosfátu přibližně u 18 % (kalcium) a 10 % (fosfát) pacientek užívajících alendronát v dávce 10 mg/den na rozdíl od přibližně 12 % (kalcium) a 3 % (fosfát) pacientek užívajících placebo. Incidence poklesu hladiny sérového kalcia na < 8,0 mg/100 ml (2,0 mmol/l) a sérového fosfátu na ≤ 2,0 mg/100 ml (0,65 mmol/l) však byla podobná u obou léčených skupin.

## **4.9 Předávkování**

### *Alendronát*

Výsledkem předávkování při perorálním podání může být hypokalcemie, hypofosfatemie a nežádoucí účinky na horní část gastrointestinálního traktu, jako je žaludeční nevolnost, pyróza, ezofagitida, gastritida nebo tvorba vředů.

Ohledně léčby předávkování alendronátem nejsou k dispozici žádné konkrétní informace. V případě předávkování přípravkem FOSAVANCE je třeba podat mléko nebo antacida, které vážou alendronát. Vzhledem k riziku podráždění jícnu se nesmí vyvolávat zvracení a pacient musí zůstat ve vzpřímené poloze.

### *Cholekalciferol*

Během dlouhodobější léčby celkově zdravých dospělých dávkou nižší než 10 000 IU/den nebyla prokázána toxicita vitamínu D. V klinické studii zdravých dospělých užívajících vitamín D<sub>3</sub> v dávce 4 000 IU denně po dobu až pěti měsíců nedošlo k rozvoji hyperkalciurie ani hyperkalcemie.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Bisfosfonáty, kombinace, ATC kód: M05BB03

FOSAVANCE je kombinovaná tableta obsahující dvě léčivé látky trihydrát natrium-alendronátu a cholekalciferol (vitamin D<sub>3</sub>).

### *Alendronát*

Natrium-alendronát je bisfosfonát, který zabraňuje resorpci kosti osteoklasty bez přímého účinku na tvorbu kosti. Preklinické studie prokázaly preferenční lokalizaci alendronátu na místa aktivní resorpce. Aktivita osteoklastů je inhibována, ale shromažďování ani připojování osteoklastů není ovlivněno. Kost vytvořená během léčby alendronátem vykazuje normální kvalitu.

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

Vitamin D<sub>3</sub> vzniká v kůži přeměnou 7-dehydrocholesterolu na vitamín D<sub>3</sub> působením ultrafialového světla. Při nedostatečné expozici slunečnímu záření představuje vitamín D<sub>3</sub> základní živinu v potravě. Vitamin D<sub>3</sub> se přeměňuje v játrech na 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> a uchovává se až do doby, kdy je ho zapotřebí. Přeměna na aktivní kalcium-mobilizující hormon 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (kalcitriol) v ledvinách je přísně regulována. Hlavním úkolem 1,25-dihydroxyvitaminu D<sub>3</sub> je zvýšit vstřebávání

vápníku a fosfátů ve střevě a rovněž regulovat sérové koncentrace vápníku, vylučování vápníku a fosfátů ledvinami, tvorbu kostí a jejich resorpci.

K normální tvorbě kostí je zapotřebí vitamínu D<sub>3</sub>. Nedostatek vitamínu D vzniká při nedostatečné expozici slunečnímu záření a jeho příjmu v potravě. Nedostatek vede k negativní vápníkové bilanci, úbytku kostní hmoty a zvýšenému riziku kostních zlomenin. V těžkých případech vede nedostatek k sekundárnímu hyperparatyroidismu, hypofosfatemii, slabosti proximálního svalstva a osteomalacii, což dále zvyšuje nebezpečí pádů a zlomenin u jedinců s osteoporózou. Vitamin D podávaný formou doplňků stravy snižuje tato rizika a jejich důsledky.

Osteoporóza je definována jako kostní minerální denzita (BMD, bone mineral density) páteře nebo kyčle 2,5 směrodatné odchylky (SD, standard deviations) pod průměrnou hodnotou normální mladé populace nebo jako předchozí zlomenina křehké kosti bez ohledu na BMD.

#### *Studie s přípravkem FOSAVANCE*

Účinek přípravku FOSAVANCE (alendronát 70 mg/vitamin D<sub>3</sub> 2800 IU) na hodnoty vitamínu D byl prokázán v 15-týdenní mnohonárodní studii, do níž bylo zařazeno 682 postmenopauzálních žen s osteoporózou (výchozí sérové koncentrace 25-hydroxyvitamínu D: průměr 56 nmol/l [22,3 ng/ml]; rozmezí 22,5–225 nmol/l [9–90 ng/ml]). Pacientky dostávaly nižší sílu (70 mg/2800 IU) FOSAVANCE (n = 350) nebo FOSAMAX (alendronát) 70 mg (n = 332) jednou týdně; další doplňky s vitamínem D byly zakázány. Po 15 týdnech léčby byly průměrné sérové hladiny 2-hydroxyvitamínu D statisticky významně vyšší (26 %) ve skupině s přípravkem FOSAVANCE (70 mg/2800 IU) (56 nmol/l [23 ng/ml]) než ve skupině užívající pouze alendronát (46 nmol/l [18,2 ng/ml]). Procento pacientek s deficitem vitamínu D (sérové koncentrace 25-hydroxyvitamínu D < 37,5 nmol/l [< 15 ng/ml]) se při užívání přípravku FOSAVANCE (70 mg/2800 IU) oproti užívání samotného alendronátu do 15. týdne statisticky významně snížilo o 62,5 % (12 % oproti 32 % v uvedeném pořadí). Procento pacientek s deficitem vitamínu D (sérové koncentrace 25-hydroxyvitamínu D < 22,5 nmol/l [< 9 ng/ml]) se při užívání přípravku FOSAVANCE (70 mg/2800 IU) oproti užívání samotného alendronátu statisticky významně snížilo o 92 % (1 % oproti 13 % v uvedeném pořadí). V uvedené studii se průměrné koncentrace 25-hydroxyvitamínu D u pacientek s deficitem vitamínu D při výchozím vyšetření (25-hydroxyvitamin D, 22,5 až 37,5 nmol/l [9 až < 15 ng/ml]) po 15 týdnech zvýšily ze 30 nmol/l (12,1 ng/ml) na 40 nmol/l (15,9 ng/ml) ve skupině užívající FOSAVANCE (70 mg/2800 IU) (n = 75) a klesly z výchozí hodnoty 30 nmol/l (12,0 ng/ml) na 26 nmol/l (10,4 ng/ml) po 15 týdnech ve skupině užívající samotný alendronát (n = 70). Mezi léčebnými skupinami nebyly žádné rozdíly v sérových koncentracích vápníku, fosfátů ani v koncentraci vápníku ve 24-hodinovém vzorku moči.

Účinek nižší dávky FOSAVANCE (alendronát 70 mg/vitamin D<sub>3</sub> 2800 IU) a dalšího vitamínu D<sub>3</sub> 2800 IU do celkové hodnoty 5600 IU (hodnota vitamínu D<sub>3</sub> ve vyšší dávce FOSAVANCE) jednou týdně byl prokázán ve 24-týdenní pokračovací studii, která zahrnovala 619 post-menopauzálních osteoporotických žen. Pacientky ve skupině Vitamin D<sub>3</sub> 2800 dostávaly FOSAVANCE (70 mg/2800 IU) (n=299) a pacientky ve skupině Vitamin D<sub>3</sub> 5600 dostávaly FOSAVANCE (70 mg/2800 IU) a dalších 2800 IU vitamínu D<sub>3</sub> (n=309) jednou týdně; další doplňky vitamínu D byly povoleny. Po 24 týdnech léčby byly průměrné hladiny 25-hydroxyvitamínu D v séru významně vyšší ve skupině Vitamin D<sub>3</sub> 5600 (69 nmol/l [27,6 ng/ml]) než ve skupině Vitamin D<sub>3</sub> 2800 (64 nmol/l [25,5 ng/ml]). Procento pacientek s nedostatečností vitamínu D<sub>3</sub> bylo 5,4 % ve skupině Vitamin D<sub>3</sub> 2800 oproti 3,2 % ve skupině Vitamin D<sub>3</sub> 5600 během 24-týdenní studie. Procento pacientek s deficitem vitamínu D bylo 0,3 % ve skupině Vitamin D<sub>3</sub> 2800 oproti nule ve skupině Vitamin D<sub>3</sub> 5600. Mezi oběma skupinami nebyly žádné rozdíly ve středních hodnotách vápníku v séru, fosfátu v séru nebo vápníku ze 24-hodinového sběru moče. Procento pacientek s hyperkalciurií na konci 24-týdenní studie nebylo statisticky rozdílné mezi oběma skupinami.

#### *Studie s alendronátem*

Terapeutická rovnocennost alendronátu jednou týdně 70 mg (n = 519) a alendronátu 10 mg denně (n = 370) byla prokázána v jednoleté multicentrické studii postmenopauzálních žen s osteoporózou. Průměrné zvýšení vůči výchozí hodnotě BMD bederní páteře po jednom roce dosáhlo 5,1 % (95% CI: 4,8–5,4 %) ve skupině s dávkou 70 mg jednou týdně a 5,4 % (95% CI: 5,0–5,8 %) ve skupině 10 mg

jednou denně. Průměrné zvýšení hodnoty BMD dosáhlo v krčku stehenní kosti ve výše uvedených skupinách 2,3 % a 2,9 % a v celém kyčelním kloubu 2,9 % a 3,1 %. Pokud se týče zvýšení hodnot BMD na jiných místech kostry, byly si obě léčebné skupiny také podobné.

Účinky alendronátu na kostní hmotu a četnost fraktur u postmenopauzálních žen byly hodnoceny ve dvou počátečních studiích účinnosti shodného uspořádání (n = 994) a ve studii FIT (Fracture Intervention Trial, n = 6 459).

V počátečních studiích účinnosti se průměrná hodnota BMD zvýšila při podávání alendronátu v dávce 10 mg/den ve srovnání s placebem po třech letech o 8,8 % v páteři, o 5,9 % v krčku stehenní kosti a o 7,8 % v trochanteru. Významně se zvýšila i celková hodnota BMD. U pacientek léčených alendronátem došlo ve srovnání s pacientkami, které dostávaly placebo, ke 48% snížení (alendronát 3,2 % versus placebo 6,2 %) četnosti zlomenin jednoho nebo více obratlů. Ve dvouletém prodloužení těchto studií se hodnota BMD v páteři a v trochanteru dále zvyšovala, přičemž hodnoty BMD v krčku stehenní kosti a celé kostry zůstaly zachovány.

Studie FIT sestávala ze dvou placebem kontrolovaných studií s denním podáváním alendronátu (5 mg denně po dobu dvou let a 10 mg denně buď jeden nebo dva další roky):

- FIT 1: tříletá studie zahrnující 2 027 pacientek, které měly před výchozím vyšetřením minimálně jednu (kompresivní) zlomeninu obratle. V této studii snížil denně podávaný alendronát incidenci  $\geq 1$  nové zlomeniny obratle o 47 % (alendronát 7,9 % versus placebo 15,0 %). Navíc bylo zjištěno statisticky významné snížení výskytu zlomenin kyčle (1,1 % versus 2,2 %, snížení o 51 %).
- FIT 2: čtyřletá studie zahrnující 4 432 pacientek s nízkou hodnotou kostní hmoty, ale bez zlomeniny obratle před výchozím vyšetřením. V této studii byl při analýze podskupin žen s osteoporózou (37 % celkové populace, které odpovídají výše uvedené definici osteoporózy) pozorován statisticky významný rozdíl v incidenci zlomenin kyčle (alendronát 1,0 % versus placebo 2,2 %, snížení o 56 %) a v incidenci  $\geq 1$  zlomeniny obratle (2,9 % versus 5,8 %, snížení o 50 %).

## 5.2. Farmakokinetické vlastnosti

### *Alendronát*

#### Absorpce

Ve srovnání s referenční intravenózní dávkou činila biologická dostupnost alendronátu u žen, podaného perorálně v dávce 5 – 70 mg na lačno 2 hodiny před standardizovanou snídaní, 0,64 % získané hodnoty. Biologická dostupnost se podobně snížila odhadem na 0,46 %, pokud se alendronát podal hodinu před standardizovanou snídaní, a na 0,39 % při jeho podání půl hodiny před standardizovanou snídaní. Ve studiích osteoporózy byl alendronát účinný, pokud se podal alespoň 30 minut před prvním jídlem nebo nápojem, požitým v daný den.

Alendronátová složka v kombinované tabletě FOSAVANCE (70 mg/5600 IU) je bioekvivalentní s tabletou alendronátu 70 mg.

Biologická dostupnost alendronátu byla zanedbatelná v případě, kdy byl podán společně nebo do dvou hodin po standardizované snídaní. Podání alendronátu společně s kávou či pomerančovým džusem snížilo jeho biologickou dostupnost o 60 %.

U zdravých jedinců nevedlo perorální podávání prednisonu (20 mg třikrát denně po dobu pěti dní) ke klinicky významné změně v perorální biologické dostupnosti alendronátu (průměrné zvýšení se pohybovalo v rozmezí od 20 % do 44 %).

### Distribuce

Studie na potkanech ukázaly, že alendronát je po podání intravenózní dávky 1 mg/kg přechodně distribuován do měkkých tkání, poté však dochází k jeho rychlé redistribuci do kostní tkáně nebo vyloučení močí. Průměrný distribuční objem u člověka činí v rovnovážném stavu, mimo kostní tkáň, nejméně 28 litrů. Plazmatické koncentrace jsou po perorálním podání terapeutické dávky příliš nízké pro analytické hodnocení (méně než 5 ng/ml). Na plazmatické proteiny se váže přibližně 78 % léčiva.

### Biotransformace

Ani u člověka, ani u zvířat nebylo prokázáno, že by se alendronát metabolizoval.

### Eliminace

Po podání jednotlivé intravenózní dávky alendronátu značeného radioaktivním  $^{14}\text{C}$  bylo přibližně 50 % radioaktivity vyloučeno močí během 72 hodin. Radioaktivita ve stolici byla minimální nebo nebyla vůbec detekována. Po intravenózním podání 10 mg alendronátu činila renální clearance 71 ml/min a systémová clearance nepřekročila hodnotu 200 ml/min. Plazmatické koncentrace poklesly po intravenózním podání během šesti hodin o více než 95 %. Terminální poločas alendronátu u člověka je podle jeho uvolňování ze skeletu odhadován na více než deset let. Alendronát není u potkanů vylučován prostřednictvím ani acidického, ani bazického transportního systému ledvin. Předpokládáme proto, že vylučování tohoto léčiva u člověka neinterferuje s vylučováním ostatních přípravků těmito systémy.

### Cholekalciferol

#### Absorpce

U zdravých dospělých jedinců (mužů i žen) byla po podání přípravku FOSAVANCE 70 mg/5600 IU po celonočním hladovění a dvě hodiny před jídlem průměrná plocha pod křivkou sérových koncentrací vitamínu  $\text{D}_3$  (vzhledem ke koncentraci endogenního vitamínu  $\text{D}_3$ ) v závislosti na čase ( $\text{AUC}_{0-80 \text{ hod}}$ ) 490,2 ng•hod/ml. Průměrná maximální sérová koncentrace ( $\text{C}_{\text{max}}$ ) vitamínu  $\text{D}_3$  byla 12,2 ng/ml a průměrná doba dosažení maximálních sérových koncentrací ( $\text{T}_{\text{max}}$ ) byla 10,6 hodin. Biologická dostupnost 5600 IU vitamínu  $\text{D}_3$  v přípravku FOSAVANCE je podobná jako pro 5600 IU vitamínu  $\text{D}_3$  podaného samostatně.

#### Distribuce

Po vstřebání se vitamin  $\text{D}_3$  dostává do krve jako součást chylomikronů. Dochází k rychlé distribuci vitamínu  $\text{D}_3$ , hlavně do jater, kde se biotransformuje na 25-hydroxyvitamin  $\text{D}_3$ , hlavní formu ukládání vitamínu  $\text{D}_3$  v organismu. Menší množství se distribuuje do tukové a svalové tkáně, kde se ukládá v podobě vitamínu  $\text{D}_3$  pro pozdější uvolňování do oběhu. V krvi se vitamin  $\text{D}_3$  váže na protein vážící vitamin D (vitamin D-binding protein).

#### Biotransformace

Vitamin  $\text{D}_3$  se rychle metabolizuje hydroxylací v játrech na 25-hydroxyvitamin  $\text{D}_3$  a následně v ledvinách na 1,25-dihydroxyvitamin  $\text{D}_3$ , který představuje biologicky účinnou formu. Před vyloučením dochází k další hydroxylaci. Malé procento vitamínu  $\text{D}_3$  podstupuje před vyloučením glukuronidaci.

#### Eliminace

Po aplikaci radioaktivně značeného vitamínu  $\text{D}_3$  zdravým jedincům dosáhla průměrná hodnota vyloučení radioaktivity močí po 48 hodinách 2,4 %, přičemž průměrná hodnota vyloučení radioaktivity stolicí po 4 dnech činila 4,9 %. V obou případech představovala zjištěná vyloučená radioaktivita téměř výhradně metabolity mateřské látky. Průměrný poločas vitamínu  $\text{D}_3$  v séru po jedné perorálně podané dávce přípravku FOSAVANCE (70 mg/2800 IU) je přibližně 24 hodin.

#### Charakteristika po podání u pacientů

Předklinické studie prokázaly, že alendronát, který není deponován v kostní tkáni, je velmi rychle vyloučen do močí. Nebyl podán žádný důkaz o saturaci vychytávání přípravku kostí u zvířat při dlouhodobém intravenózním podávání kumulativních dávek až do dávky 35 mg/kg. Ačkoliv nejsou k dispozici žádné klinické údaje, lze očekávat, že stejně jako u zvířat, tak i u pacientů s poškozenými

renálními funkcemi bude vylučování alendronátu ledvinami sníženo. Proto lze očekávat poněkud zvýšenou akumulaci alendronátu u pacientů s poškozenými renálními funkcemi (viz bod 4.2).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Žádné neklinické studie s kombinací alendronátu a cholekalciferolu nebyly provedeny.

#### *Alendronát*

Neklinické údaje vycházející z klasických studií farmakologie bezpečnosti, toxicity opakovaných dávek, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neukazují na žádné zvláštní nebezpečí pro člověka. Studie na potkanech ukázaly, že podávání alendronátu v březosti vedlo u samic během porodu k dystokii, která souvisela s hypokalcemií. Vysoké dávky podávané potkanům ve studiích vedly ke zvýšené incidenci neúplné osifikace plodu. Význam tohoto zjištění pro člověka není jasný.

#### *Cholekalciferol*

Ve studiích se zvířaty byla při dávkách mnohem vyšších, než je terapeutické rozmezí pro člověka, pozorována reprodukční toxicita.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mikrokrytalická celulóza (E460)  
Laktosa  
Střední nasycené triacylglyceroly  
Želatina  
Sodná sůl kroskarmelosy  
Sacharosa  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát (E572)  
Butylhydroxytoluen (E321)  
Modifikovaný škrob (kukuřičný)  
Hlinitokřemičitan sodný (E554)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

18 měsíců.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Skládací pouzdro s vlepenými Al/Al blistry, v krabičkách obsahujících 2 (1 pouzdro x 2 tablety), 4 (1 pouzdro x 4 tablety), 12 (3 pouzdra x 4 tablety) nebo 40 (10 pouzder x 4 tablety) tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/05/310/006 – 2 tablety  
EU/1/05/310/007 – 4 tablety  
EU/1/05/310/008 – 12 tablet  
EU/1/05/310/009 – 40 tablet

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

24. srpen 2005

## **10. DATUM REVIZE TEXTU: 01/04/2010**