

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI compresse

FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI compresse

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI compresse

Ogni compressa contiene 70 mg di acido alendronico (come sodio triidrato) e 70 microgrammi (2.800 UI) di colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>).

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa contiene 62 mg di lattosio (come lattosio anidro) e 8 mg di saccarosio.

FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI compresse

Ogni compressa contiene 70 mg di acido alendronico (come sodio triidrato) e 140 microgrammi (5.600 UI) di colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>).

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa contiene 63 mg di lattosio (come lattosio anidro) e 16 mg di saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa

FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI compresse

Compresse di colore bianco-biancastro, a forma di capsula modificata, con impresso il contorno dell'immagine di un osso da un lato e "710" dall'altro.

FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI compresse

Compresse di colore bianco-biancastro, a forma di rettangolo modificato, con impresso il contorno dell'immagine di un osso da un lato e "270" dall'altro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

FOSAVANCE è indicato per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale in donne a rischio di insufficienza di vitamina D. Riduce il rischio di fratture vertebrali e dell'anca.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

La dose raccomandata è di una compressa in monosomministrazione settimanale.

I pazienti devono essere informati che in caso abbiano dimenticato di assumere la dose di FOSAVANCE, devono assumere una compressa al mattino successivo al giorno in cui se ne sono accorti. Non devono prendere due compresse lo stesso giorno ma devono ricominciare ad assumere una compressa una volta a settimana, nel giorno prescelto come stabilito in precedenza.

A causa della natura del processo patologico dell'osteoporosi, FOSAVANCE deve essere utilizzato come terapia a lungo termine.

Non è stata stabilita la durata ottimale del trattamento con bifosfonati per l'osteoporosi. La necessità di un trattamento continuativo deve essere rivalutata in ogni singolo paziente periodicamente in funzione dei benefici e rischi potenziali di FOSAVANCE, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

I pazienti devono assumere integratori di calcio se l'apporto di calcio con la dieta non è adeguato (vedere paragrafo 4.4). Su base individuale, deve essere presa in considerazione una ulteriore integrazione con vitamina D che tenga conto di tutti gli apporti giornalieri di vitamina D assunti con gli integratori vitaminici e dietetici.

#### FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI compresse

L'equivalenza dell'assunzione di 2.800 UI di vitamina D<sub>3</sub> di FOSAVANCE in monosomministrazione settimanale e di 400 UI di vitamina D in monosomministrazione giornaliera non è stata studiata.

#### FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI compresse

L'equivalenza dell'assunzione di 5.600 UI di vitamina D<sub>3</sub> di FOSAVANCE in monosomministrazione settimanale e di 800 UI di vitamina D in monosomministrazione giornaliera non è stata studiata.

#### *Anziani*

Negli studi clinici non è stata dimostrata alcuna differenza legata all'età nei profili di efficacia o di sicurezza dell'alendronato. Non è pertanto necessario alcun aggiustamento della dose negli anziani.

#### *Compromissione renale*

FOSAVANCE non è raccomandato in pazienti con compromissione renale quando la clearance della creatinina è minore di 35 ml/min, in quanto non vi sono esperienze in proposito. Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti con clearance della creatinina maggiore di 35 ml/min.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di FOSAVANCE non sono state stabilite nei bambini di età inferiore a 18 anni. Questo medicinale non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 18 anni in quanto non vi sono dati disponibili per l'associazione acido alendronico/colecalciferolo. I dati attualmente disponibili per l'acido alendronico nella popolazione pediatrica sono descritti nel paragrafo 5.1.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Per ottenere un adeguato assorbimento dell'alendronato:

FOSAVANCE deve essere assunto solo con acqua di rubinetto (non acqua minerale) almeno 30 minuti prima di qualsiasi alimento, bevanda o medicinale (inclusi antiacidi, integratori di calcio e vitamine) della giornata. È probabile che altre bevande (inclusa l'acqua minerale), alimenti ed alcuni medicinali riducano l'assorbimento di alendronato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Le seguenti istruzioni devono essere seguite esattamente per minimizzare il rischio di irritazione esofagea e delle reazioni avverse correlate (vedere paragrafo 4.4):

- FOSAVANCE deve essere deglutito solo dopo essersi alzati dal letto per iniziare la giornata con un bicchiere colmo d'acqua (non meno di 200 ml).
- Il paziente deve deglutire FOSAVANCE solo intero. Il paziente non deve frantumare o masticare o sciogliere in bocca la compressa a causa del rischio potenziale che si verifichino ulcerazioni orofaringee.
- Il paziente non deve distendersi per almeno 30 minuti dopo aver assunto FOSAVANCE e fintanto che non abbia mangiato qualcosa.

- FOSAVANCE non deve essere assunto al momento di coricarsi o prima di alzarsi dal letto all'inizio della giornata.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Patologie dell'esofago e altri fattori che ritardano lo svuotamento esofageo, come stenosi o acalasia.
- Impossibilità a stare in piedi o seduti con il busto eretto per almeno 30 minuti.
- Ipocalcemia.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Alendronato

##### *Reazioni avverse del tratto gastrointestinale superiore*

L'alendronato può causare irritazione locale della mucosa del tratto gastrointestinale superiore. A causa del potenziale peggioramento della patologia di base, si deve agire con cautela nel somministrare l'alendronato a pazienti con patologie attive a livello del tratto gastrointestinale superiore, quali disfagia, patologie esofagee, gastrite, duodenite, ulcere o con storia recente (entro l'anno precedente) di patologie gastrointestinali importanti quali ulcera peptica o sanguinamento gastrointestinale attivo o chirurgia del tratto gastrointestinale superiore esclusa la piloroplastica (vedere paragrafo 4.3). In pazienti con esofago di Barrett già noto, il medico deve valutare i benefici ed i rischi potenziali dell'alendronato su base individuale.

In pazienti in trattamento con alendronato sono state riportate reazioni a carico dell'esofago (alcune severe e con necessità di ospedalizzazione) quali esofagite, ulcere esofagee ed erosioni esofagee, raramente seguite da stenosi esofagee. Il medico deve, pertanto, fare attenzione alla comparsa di qualsiasi segno o sintomo che indichi una possibile reazione esofagea ed avvisare il paziente di interrompere l'alendronato e rivolgersi al medico nel caso si verificano sintomi di irritazione esofagea quali disfagia, odinofagia o dolore retrosternale o insorgenza o peggioramento di pirosi (vedere paragrafo 4.8).

Il rischio di reazioni avverse severe a livello esofageo sembra essere maggiore nei pazienti che non assumono l'alendronato in maniera appropriata e/o che continuano ad assumere l'alendronato dopo lo sviluppo di sintomi riferibili ad irritazione esofagea. È molto importante che il paziente conosca e comprenda bene le modalità di assunzione del farmaco (vedere paragrafo 4.2). Il paziente deve essere informato che se non vengono seguite queste precauzioni, può aumentare il rischio di problemi esofagei.

Mentre in ampi studi clinici con alendronato non è stato osservato un aumento del rischio, sono stati segnalati (dopo l'entrata in commercio del farmaco) rari casi di ulcere gastriche e duodenali, alcuni dei quali severi ed associati a complicanze (vedere paragrafo 4.8).

##### *Osteonecrosi della mandibola/mascella*

L'osteonecrosi della mandibola/mascella, generalmente associata ad estrazione dentale e/o ad infezione locale (inclusa l'osteomielite), è stata riportata in pazienti oncologici in trattamento con regimi comprendenti i bifosfonati somministrati principalmente per via endovenosa. Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi. L'osteonecrosi della mandibola/mascella è stata anche riportata in pazienti con osteoporosi in trattamento con i bifosfonati orali.

Quando si valuta il rischio dell'individuo di sviluppare osteonecrosi della mandibola/mascella devono essere presi in considerazione i seguenti fattori di rischio:

- potenza del bifosfonato (massima per l'acido zoledronico), via di somministrazione (vedere sopra) e dose cumulativa
- cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, inibitori dell'angiogenesi, fumo
- un'anamnesi di malattia odontoiatrica, scarsa igiene orale, malattia periodontale, procedure odontoiatriche invasive e protesi dentarie con scarsa aderenza.

Prima di iniziare il trattamento con i bifosfonati orali in pazienti in condizione di salute dentale scadente deve essere presa in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure odontoiatriche preventive.

Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure odontoiatriche invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato un'osteonecrosi della mandibola/mascella durante la terapia con bifosfonati, la chirurgia odontoiatrica può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di procedure odontoiatriche, non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione del trattamento con i bifosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella. Il giudizio clinico del medico deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

Durante il trattamento con i bifosfonati, tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, a sottoporsi a periodici controlli odontoiatrici, e a segnalare qualsiasi tipo di sintomo orale quale mobilità dentale, dolore o gonfiore.

#### *Osteonecrosi del canale uditivo esterno*

È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bifosfonati, prevalentemente in associazione a terapie di lungo termine. Tra i possibili fattori di rischio dell'osteonecrosi del canale uditivo esterno sono inclusi l'uso di steroidi e la chemioterapia e/o fattori di rischio locali quali infezione o trauma. L'eventualità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere valutata in pazienti trattati con bifosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio come dolore o secrezione, o infezioni croniche dell'orecchio.

#### *Dolore muscoloscheletrico*

Nei pazienti in trattamento con bifosfonati sono stati riportati dolori ossei, articolari e/o muscolari. Nella esperienza post-marketing questi sintomi sono stati raramente severi e/o hanno causato disabilità (vedere paragrafo 4.8). I tempi di esordio dei sintomi sono risultati variabili da un giorno a diversi mesi dall'inizio del trattamento. Nella maggior parte dei pazienti l'interruzione del trattamento ha dato luogo ad un sollievo dai sintomi. A seguito di una nuova somministrazione dello stesso medicinale o di un altro bifosfonato, un sottogruppo di pazienti è andato incontro ad una ricaduta dei sintomi.

#### *Fratture atipiche del femore*

Sono state riportate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bifosfonati per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte, possono verificarsi in qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato a evidenze di diagnostica per immagini di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bifosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. È stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bifosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio/rischio individuale. Durante il trattamento con bifosfonati i pazienti devono essere informati di segnalare qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e qualsiasi paziente che manifesti tali sintomi deve essere valutato per la presenza di un'incompleta frattura del femore.

### *Fratture atipiche di altre ossa*

In pazienti sottoposti a trattamento a lungo termine sono state segnalate anche fratture atipiche di altre ossa, come l'ulna e la tibia. Come nel caso delle fratture femorali atipiche, queste fratture si verificano dopo un trauma minimo o nessun trauma e alcuni pazienti avvertono dolore prodromico prima di presentare una frattura completa. Nei casi di frattura dell'ulna, questa può essere associata a carichi di stress ripetitivi associati all'uso a lungo termine di ausili per la deambulazione.

### *Compromissione renale*

Non si raccomanda l'uso di FOSAVANCE in pazienti con compromissione renale quando la clearance della creatinina è minore di 35 ml/min (vedere paragrafo 4.2).

### *Ossa e metabolismo minerale*

Devono essere considerate con attenzione cause di osteoporosi diverse dalla carenza di estrogeni e dall'età.

L'ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare la terapia con FOSAVANCE (vedere paragrafo 4.3). Anche altri disordini del metabolismo minerale (come la carenza di vitamina D e l'ipoparatiroidismo) devono essere trattati adeguatamente prima di iniziare la terapia con questo medicinale. Il contenuto di vitamina D in FOSAVANCE non è adatto a correggere la carenza di vitamina D. In pazienti affetti da queste condizioni cliniche deve essere effettuato il monitoraggio dei livelli del calcio sierico e dei sintomi di ipocalcemia nel corso del trattamento con FOSAVANCE.

A causa dell'effetto positivo dell'alendronato sull'incremento della mineralizzazione dell'osso, possono verificarsi diminuzioni dei livelli sierici del calcio e del fosfato specialmente nei pazienti che assumono glucocorticoidi nei quali l'assorbimento del calcio può essere ridotto. Tali diminuzioni sono usualmente limitate ed asintomatiche. Vi sono state tuttavia rare segnalazioni di ipocalcemia sintomatica, occasionalmente severa e spesso a carico di pazienti con condizioni predisponenti (es.: ipoparatiroidismo, deficit di vitamina D e malassorbimento del calcio) (vedere paragrafo 4.8).

### Colecalciferolo

La vitamina D<sub>3</sub> può aumentare l'entità della ipercalcemia e/o ipercalciuria in caso di somministrazione a pazienti affetti da patologie associate a sovrapproduzione irregolare di calcitriolo (per es. leucemia, linfoma, sarcoidosi). In questi pazienti devono essere monitorati il calcio sierico ed urinario.

I pazienti affetti da malassorbimento possono non assorbire adeguatamente la vitamina D<sub>3</sub>.

### Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio e saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Alendronato

È probabile che cibo e bevande (inclusa l'acqua minerale), integratori di calcio, antiacidi e altri medicinali per somministrazione orale, se assunti contemporaneamente all'alendronato, interferiscano con l'assorbimento di quest'ultimo. Di conseguenza, i pazienti devono lasciare trascorrere almeno 30 minuti dall'assunzione dell'alendronato prima dell'assunzione orale di qualsiasi altro medicinale (vedere i paragrafi 4.2 e 5.2).

Poiché l'uso dei Farmaci Antiinfiammatori Non Steroidei (FANS) è associato a irritazione gastrointestinale, si deve usare cautela durante il trattamento concomitante con alendronato.

#### Colecalciferolo

Olestra, gli olii minerali, orlistat, e gli agenti sequestranti della bile (es. colestiramina, colestipolo) possono ostacolare l'assorbimento di vitamina D. Gli anticonvulsivanti, la cimetidina e i tiazidi possono incrementare il catabolismo della vitamina D. Ulteriori integratori di vitamina D possono essere presi in considerazione su base individuale.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

FOSAVANCE deve essere utilizzato unicamente nelle donne in post-menopausa e pertanto non deve essere utilizzato durante la gravidanza o l'allattamento.

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di alendronato in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. L'alendronato ha causato distocia dovuta all'ipocalcemia nei ratti in gravidanza (vedere paragrafo 5.3). In studi sugli animali sono state osservate ipercalcemia e tossicità riproduttiva con alte dosi di vitamina D (vedere paragrafo 5.3). FOSAVANCE non deve essere usato durante la gravidanza.

##### Allattamento

Non è noto se alendronato/metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Il colecalciferolo ed alcuni dei suoi metaboliti attivi passano nel latte materno. FOSAVANCE non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

##### Fertilità

I bifosfonati sono incorporati nella matrice dell'osso, dalla quale sono gradualmente rilasciati nell'arco di anni. Il quantitativo di bifosfonati incorporati nell'osso dell'adulto, e quindi, il quantitativo disponibile per il rilascio nella circolazione sistemica, è direttamente correlato alla dose e alla durata dell'uso di bifosfonati (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati sul rischio fetale nell'uomo. Tuttavia, vi è un rischio teorico di danno fetale, principalmente scheletrico, se una donna inizia una gravidanza dopo aver completato un ciclo di terapia con bifosfonati. Non è stato studiato l'impatto sul rischio di variabili quali il tempo che intercorre tra la cessazione della terapia con bifosfonati e il concepimento, il tipo di bifosfonato usato, e la via di somministrazione (via endovenosa nei confronti della via orale).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

FOSAVANCE non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti possono manifestare alcune reazioni avverse (per esempio offuscamento della vista, capogiro e dolore osseo severo, muscolare o articolare (vedere paragrafo 4.8)) che possono alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più comunemente sono le reazioni avverse del tratto gastrointestinale superiore comprendenti dolore addominale, dispepsia, ulcera esofagea, disfagia, distensione addominale e rigurgito acido (> 1 %).

##### Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse provengono dagli studi clinici e/o dall'uso di alendronato dopo la sua immissione in commercio.

Con l'associazione di alendronato e colecalciferolo non è stata identificata alcuna ulteriore reazione avversa.

Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b><i>Classificazione per sistemi e organi</i></b>	<b><i>Frequenza</i></b>	<b><i>Reazioni avverse</i></b>
<b><i>Disturbi del sistema immunitario</i></b>	Raro	reazioni di ipersensibilità incluse orticaria e angioedema
<b><i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i></b>	Raro	ipocalcemia sintomatica, spesso in associazione con condizioni predisponenti <sup>§</sup>
<b><i>Patologie del sistema nervoso</i></b>	Comune	cefalea, capogiro <sup>†</sup>
	Non comune	disgeusia <sup>†</sup>
<b><i>Patologie dell'occhio</i></b>	Non comune	infiammazione dell'occhio (uveite, sclerite o episclerite)
<b><i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i></b>	Comune	vertigine <sup>†</sup>
	Molto raro	osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa di classe dei bifosfonati)
<b><i>Patologie gastrointestinali</i></b>	Comune	dolore addominale, dispepsia, stipsi, diarrea, flatulenza, ulcera esofagea*, disfagia*, distensione addominale, rigurgito acido
	Non comune	nausea, vomito, gastrite, esofagite*, erosioni esofagee*, melena <sup>†</sup>
	Raro	stenosi esofagea*, ulcerazione orofaringea*, SUP (Sanguinamento, Ulcere, Perforazione) del tratto gastrointestinale superiore <sup>§</sup>
<b><i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i></b>	Comune	alopecia <sup>†</sup> , prurito <sup>†</sup>
	Non comune	eruzione cutanea, eritema
	Raro	eruzione cutanea con fotosensibilità, reazioni cutanee severe inclusa la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi tossica epidermica <sup>‡</sup>
<b><i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i></b>	Molto comune	dolore muscoloscheletrico (osseo, muscolare o articolare) che talvolta è severo <sup>†§</sup>
	Comune	gonfiore delle articolazioni <sup>†</sup>
	Raro	osteonecrosi della mandibola/mascella <sup>‡§</sup> , fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bifosfonati)
	Non nota	fratture atipiche di altre ossa
<b><i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i></b>	Comune	astenia <sup>†</sup> , edema periferico <sup>†</sup>
	Non comune	sintomi transitori come da risposta della fase acuta (mialgia, malessere e raramente febbre), tipicamente associati all'inizio del trattamento <sup>†</sup>



§Vedere paragrafo 4.4

†La frequenza negli studi clinici è stata simile sia nel gruppo trattato con medicinale che in quello trattato con placebo.

\*Vedere paragrafi 4.2 e 4.4

‡Questa reazione avversa è stata identificata tramite il monitoraggio post-marketing. La frequenza di “raro” è stata stimata in base a studi clinici rilevanti.

## Descrizione delle reazioni avverse selezionate

### Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore

Sebbene la fisiopatologia sia incerta, evidenze coerenti provenienti da studi epidemiologici suggeriscono un aumento del rischio di fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore con laterapia a lungo termine con i bifosfonati per l'osteoporosi postmenopausale, in particolare oltre i tre-cinque anni di utilizzo. Il rischio assoluto di fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie delle ossa lunghe (reazione avversa della classe dei bifosfonati) rimane raro.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Alendronato

#### *Sintomi*

L'ipocalcemia, l'ipofosfatemia e le reazioni avverse del tratto gastrointestinale superiore, quali disturbi gastrici, pirosi gastrica, esofagite, gastrite o ulcera, possono essere la conseguenza di un sovradosaggio orale.

#### *Gestione*

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento di un sovradosaggio con alendronato. In caso di sovradosaggio con FOSAVANCE, somministrare latte o antiacidi che si legano all'alendronato. A causa del rischio di irritazione esofagea, non indurre il vomito e tenere il paziente rigorosamente con il busto eretto.

### Colecalciferolo

Non è stata documentata tossicità da vitamina D nel corso della terapia cronica in adulti generalmente sani ad una dose inferiore a 10.000 UI/die. In uno studio clinico su persone adulte sane una dose giornaliera di 4.000 UI di vitamina D3 per un periodo fino a cinque mesi non è stato associato a ipercalcemia o ipercalcemia.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per il trattamento delle malattie dell'osso, Bifosfonati, associazioni, Codice ATC: M05BB03

### Meccanismo d'azione

#### *Alendronato*

Alendronato sodico è un bifosfonato che agisce come inibitore specifico del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti senza effetto diretto sulla formazione dell'osso. Studi preclinici hanno mostrato che l'alendronato si localizza in maniera preferenziale nei siti di riassorbimento attivo. Viene

inibita l'attività, ma il reclutamento e l'adesione degli osteoclasti non sono alterati. Il tessuto osseo formatosi durante il trattamento con l'alendronato è qualitativamente normale.

### *Colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>)*

La vitamina D<sub>3</sub> viene prodotta nella cute attraverso la conversione del 7-deidrocolesterolo a vitamina D<sub>3</sub> da parte della luce ultravioletta. In assenza di una adeguata esposizione alla luce solare, la vitamina D<sub>3</sub> è un elemento nutritivo essenziale. La vitamina D<sub>3</sub> viene convertita a 25-idrossivitamina D<sub>3</sub> nel fegato ed immagazzinata per i bisogni dell'organismo. La conversione nel rene ad 1,25-diidrossivitamina D<sub>3</sub> (calcitriolo), la forma attiva dell'ormone che mobilita il calcio, è sottoposta ad attenta regolazione. L'attività principale della 1,25-diidrossivitamina D<sub>3</sub> è quella di aumentare l'assorbimento sia del calcio che del fosfato a livello intestinale e di regolare il calcio sierico, l'escrezione renale del calcio e del fosfato, la formazione dell'osso ed il riassorbimento osseo.

La vitamina D<sub>3</sub> è necessaria per la normale formazione dell'osso. L'insufficienza di vitamina D ha luogo quando sia l'esposizione alla luce solare che l'assunzione con la dieta sono inadeguate. L'insufficienza è associata a un bilancio negativo del calcio, perdita ossea, ed aumentato rischio di frattura scheletrica. In casi severi, la carenza dà luogo ad iperparatiroidismo secondario, ipofosfatemia, debolezza muscolare prossimale ed osteomalacia, aumentando così il rischio di cadute e di fratture nelle persone affette da osteoporosi. Gli integratori di vitamina D riducono questi rischi e le loro conseguenze.

L'osteoporosi viene definita come valore della densità minerale ossea (DMO) del rachide o dell'anca inferiore di 2,5 deviazioni standard (DS) rispetto al valore medio di una popolazione giovane normale o come anamnesi di frattura da fragilità, indipendentemente dalla DMO.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### *Studi su FOSAVANCE*

L'effetto della dose più bassa di FOSAVANCE (alendronato 70 mg/vitamina D<sub>3</sub> 2.800 UI) sui parametri relativi alla vitamina D è stato dimostrato in uno studio multinazionale di 15 settimane che ha arruolato 682 donne in post-menopausa affette da osteoporosi (25-idrossivitamina D sierica al basale: media 56 nmol/l [22,3 ng/ml]; intervallo 22,5-225 nmol/l [9-90 ng/ml]). Le pazienti sono state trattate con la formulazione a minore dosaggio (70 mg/2.800 UI) di FOSAVANCE (n=350) o con FOSAMAX (alendronato) 70 mg (n=332) una volta a settimana; sono stati proibiti ulteriori integratori di vitamina D. Dopo 15 settimane di trattamento i livelli medi di 25-idrossivitamina D sierica sono risultati significativamente superiori (26 %) nel gruppo FOSAVANCE (70 mg/2.800 UI) (56 nmol/l [23 ng/ml]) rispetto al gruppo trattato con alendronato da solo (46 nmol/l [18,2 ng/ml]). La percentuale di pazienti con insufficienza di vitamina D (25-idrossivitamina D sierica < 37,5 nmol/l [ $< 15$  ng/ml]) è stata ridotta in misura significativa del 62,5 % con FOSAVANCE (70 mg/2.800 UI) vs alendronato da solo (12 % vs 32 %, rispettivamente), fino a tutta la settimana 15. La percentuale di pazienti con deficit di vitamina D (25-idrossivitamina D sierica < 22,5 nmol/l [ $< 9$  ng/ml]) è stata significativamente ridotta del 92 % con FOSAVANCE (70 mg/2.800 UI) vs. alendronato da solo (1 % vs 13 %, rispettivamente). In questo studio, i livelli medi di 25-idrossivitamina D nei pazienti con insufficienza di vitamina D al basale (25-idrossivitamina D, da 22,5 a 37,5 nmol/l [da 9 a  $< 15$  ng/ml]) sono aumentati da 30 nmol/l (12,1 ng/ml) a 40 nmol/l (15,9 ng/ml) alla settimana 15 nel gruppo FOSAVANCE (70 mg/2.800 UI) (n=75) e sono diminuiti da 30 nmol/l (12,0 ng/ml) al basale a 26 nmol/l (10,4 ng/ml) alla settimana 15 nel gruppo trattato con alendronato da solo (n=70). Non vi sono state differenze nel contenuto sierico medio di calcio, fosfato, o calcio urinario nelle 24 ore fra gruppi di trattamento.

In uno studio di estensione a 24 settimane nel quale sono state arruolate 619 donne in post-menopausa con osteoporosi è stato dimostrato l'effetto della dose più bassa di FOSAVANCE (alendronato 70 mg/vitamina D<sub>3</sub> 2.800 UI) più 2.800 UI aggiuntive di vitamina D<sub>3</sub> per un totale di 5.600 UI (corrispondente alla quantità di vitamina D<sub>3</sub> nella dose più alta di FOSAVANCE) in monosomministrazione settimanale. Le pazienti nel gruppo vitamina D<sub>3</sub> 2.800 sono state trattate con FOSAVANCE (70 mg/2.800 UI) (n=299) e le pazienti nel gruppo vitamina D<sub>3</sub> 5.600 sono state trattate con FOSAVANCE (70 mg/2.800 UI) più ulteriori 2.800 UI di vitamina D<sub>3</sub> (n=309) in monosomministrazione settimanale; è stato consentito l'uso di integratori aggiuntivi di vitamina D.

Dopo 24 settimane di trattamento, i livelli medi di 25-idrossivitamina D sierica sono risultati significativamente più elevati nel gruppo vitamina D<sub>3</sub> 5.600 (69 nmol/l [27,6 ng/ml]) rispetto al gruppo vitamina D<sub>3</sub> 2.800 (64 nmol/l [25,5 ng/ml]). La percentuale di pazienti con insufficienza di vitamina D è stata di 5,4 % nel gruppo vitamina D<sub>3</sub> 2.800 vs. 3,2 % nel gruppo vitamina D<sub>3</sub> 5.600 per tutta l'estensione a 24 settimane. La percentuale di pazienti con carenza di vitamina D è risultata dello 0,3% nel gruppo vitamina D<sub>3</sub> 2.800 vs zero nel gruppo vitamina D<sub>3</sub> 5.600. Non ci sono state differenze nei livelli medi del calcio e del fosfato sierico o nel calcio urinario delle 24 ore fra i gruppi di trattamento. La percentuale di pazienti con ipercalcemia alla fine del periodo di estensione di 24 settimane non è risultata statisticamente differente fra i gruppi di trattamento.

#### *Studi su alendronato*

L'equivalenza terapeutica di alendronato 70 mg in monosomministrazione settimanale (n=519) e alendronato 10 mg/die (n=370) è stata dimostrata in uno studio multicentrico di un anno su donne in post-menopausa con osteoporosi. Gli aumenti medi di DMO dal basale a livello del tratto lombare del rachide ad un anno sono stati del 5,1 % (95 % Intervallo di Confidenza -IC- 4,8, 5,4 %) nel gruppo trattato con 70 mg in monosomministrazione settimanale e del 5,4 % (95 % IC: 5,0, 5,8 %) nel gruppo trattato con 10 mg/die. Gli aumenti medi della DMO sono stati del 2,3 % e del 2,9 % a livello del collo del femore e del 2,9 % e 3,1 % in tutta l'anca, rispettivamente per i gruppi trattati con 70 mg in monosomministrazione settimanale e 10 mg una volta al giorno. I due gruppi di trattamento sono risultati simili anche riguardo agli incrementi di DMO in altri distretti ossei.

Gli effetti dell'alendronato sulla massa ossea e sull'incidenza di fratture nelle donne in post-menopausa sono stati esaminati in due studi iniziali sull'efficacia, di disegno identico (n=994) e nel Fracture Intervention Trial (FIT: n=6.459).

Negli studi iniziali sull'efficacia, gli aumenti medi della DMO con alendronato 10 mg/die confrontati con il placebo a tre anni sono stati dell'8,8 %, 5,9 % e 7,8 % a livello rispettivamente del rachide, del collo del femore e del trocantere. Anche la DMO dell'organismo *in toto* è aumentata in maniera significativa. C'è stata una riduzione del 48 % (alendronato 3,2 % vs placebo 6,2 %) nella proporzione di pazienti trattati con alendronato con una o più fratture vertebrali rispetto a quelli trattati con il placebo. Nell'estensione a due anni di questi studi, la DMO ha continuato ad aumentare a livello del rachide e del trocantere e si è mantenuta stabile a livello del collo del femore e dell'organismo *in toto*.

Il FIT è costituito da due studi controllati con placebo su alendronato una volta al giorno (5 mg al giorno per due anni e 10 mg al giorno per uno o due ulteriori anni):

- FIT 1: uno studio a tre anni su 2.027 pazienti con almeno una frattura vertebrale (da compressione) al basale. In questo studio, l'assunzione giornaliera di alendronato ha ridotto l'incidenza di  $\geq 1$  nuova frattura vertebrale del 47 % (alendronato 7,9 % vs placebo 15,0 %). È stata inoltre rilevata una riduzione statisticamente significativa nell'incidenza di fratture dell'anca (1,1 % vs 2,2 %, una riduzione del 51 %).
- FIT 2: uno studio a quattro anni su 4.432 pazienti con ridotta massa ossea ma senza fratture vertebrali al basale. In questo studio è stata osservata una differenza significativa nell'analisi del sottogruppo di donne osteoporotiche (37 % della popolazione globale dello studio, con osteoporosi secondo la definizione di cui sopra) nell'incidenza di fratture dell'anca (alendronato 1,0 % vs placebo 2,2 %, una riduzione del 56 %) e nell'incidenza di  $\geq 1$  frattura vertebrale (2,9 % vs 5,8 %, una riduzione del 50 %).

#### *Dati di laboratorio*

Negli studi clinici, sono state riportate riduzioni asintomatiche, lievi e transitorie del calcio e del fosfato sierici rispettivamente nel 18 % e nel 10 % circa dei pazienti trattati con alendronato 10 mg/die rispetto a 12 % e 3 % circa di quelli trattati con placebo. Tuttavia, le incidenze delle riduzioni del calcio sierico fino a valori  $< 8,0$  mg/dl (2,0 mmol/l) e del fosfato sierico fino a valori di  $\leq 2,0$  mg/dl (0,65 mmol/l) rilevate nei due gruppi di trattamento sono risultate simili.

### Popolazione pediatrica

L'alendronato sodico è stato studiato in un piccolo numero di pazienti di età inferiore a 18 anni con osteogenesi imperfetta. I risultati non sono sufficienti per supportare l'uso dell'alendronato sodico in pazienti pediatrici con osteogenesi imperfetta.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Alendronato

#### *Assorbimento*

Rispetto ad una dose di riferimento somministrata per via endovenosa, la biodisponibilità orale media dell'alendronato nelle donne è stata dello 0,64 % per dosi da 5 mg a 70 mg, somministrate dopo il digiuno notturno e 2 ore prima di una colazione standardizzata. Allo stesso modo, la biodisponibilità si è ridotta a circa lo 0,46 % e lo 0,39 % quando l'alendronato è stato somministrato un'ora o mezz'ora prima di una colazione standardizzata. Negli studi sull'osteoporosi l'alendronato è risultato efficace quando è stato somministrato almeno 30 minuti prima del primo alimento o bevanda della giornata.

L'alendronato contenuto nella compressa di associazione di FOSAVANCE (70 mg/2.800 UI) e nella compressa di associazione di FOSAVANCE (70 mg/5.600 UI) è bioequivalente a una compressa di alendronato 70 mg.

La biodisponibilità è stata trascurabile quando l'alendronato è stato somministrato con o entro le due ore da una colazione standardizzata. La somministrazione concomitante di caffè o succo di arancia con alendronato ne ha ridotto la biodisponibilità di circa il 60 %.

In soggetti sani, il prednisone somministrato per via orale (20 mg tre volte al giorno per cinque giorni) non ha prodotto cambiamenti clinicamente rilevanti nella biodisponibilità orale dell'alendronato (un incremento medio dal 20 % al 44 %).

#### *Distribuzione*

Studi sul ratto mostrano che in seguito alla somministrazione endovenosa di 1 mg/kg l'alendronato, inizialmente distribuito nei tessuti molli, viene rapidamente ridistribuito a livello osseo o escreto nelle urine. Nell'uomo il volume medio di distribuzione allo stato di equilibrio, esclusivo dell'osso, è almeno di 28 litri. Le concentrazioni plasmatiche dell'alendronato in seguito a dosi orali terapeutiche sono troppo basse per essere rilevate analiticamente (<5 ng/ml). Nell'uomo il legame con le proteine plasmatiche è di circa il 78 %.

#### *Biotrasformazione*

Sia nell'uomo che nell'animale non vi è evidenza che l'alendronato venga metabolizzato.

#### *Eliminazione*

In seguito a una dose endovenosa singola di alendronato marcato con <sup>14</sup>C, circa il 50 % della radioattività è stato escreto nelle urine entro 72 ore e non è stata riscontrata radioattività, se non minima, nelle feci. Dopo somministrazione endovenosa singola di 10 mg, la *clearance* renale dell'alendronato è stata 71 ml/min e la *clearance* sistemica non ha superato i 200 ml/min. Le concentrazioni plasmatiche si sono ridotte di oltre il 95 % entro 6 ore dalla somministrazione endovenosa. È stato stimato che l'emivita terminale nell'uomo superi i dieci anni, riflettendo il rilascio dell'alendronato dallo scheletro.

Nel ratto l'escrezione renale di alendronato non avviene mediante sistemi di trasporto acido - base e di conseguenza non si prevede che nell'uomo interferisca a questo livello con l'escrezione di altri medicinali.

### Colecalciferolo

#### *Assorbimento*

In adulti sani (di entrambi i sessi) a seguito della somministrazione di FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI compresse al mattino a digiuno e due ore prima di un pasto, l'area media sotto la curva concentrazione

sierica-tempo ( $AUC_{0-120\text{ h}}$ ) per la vitamina D<sub>3</sub> (non aggiustata per i livelli di vitamina D<sub>3</sub> endogena) è risultata di 296,4 ng•h/ml. La massima concentrazione sierica media ( $C_{\text{max}}$ ) di vitamina D<sub>3</sub> è stata di 5,9 ng/ml, e il tempo mediano richiesto per raggiungere la massima concentrazione sierica ( $T_{\text{max}}$ ) è stato di 12 ore. La biodisponibilità delle 2.800 UI di vitamina D<sub>3</sub> in FOSAVANCE è simile alle 2.800 UI di vitamina D<sub>3</sub> somministrata da sola.

In adulti sani (di entrambi i sessi), a seguito della somministrazione di FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI compresse al mattino a digiuno e due ore prima di un pasto, l'area media sotto la curva concentrazione sierica-tempo ( $AUC_{0-80\text{ h}}$ ) per la vitamina D<sub>3</sub> (non aggiustata per i livelli di vitamina D<sub>3</sub> endogena) è risultata di 490,2 ng•h/ml. La massima concentrazione sierica media ( $C_{\text{max}}$ ) di vitamina D<sub>3</sub> è stata di 12,2 ng/ml e il tempo mediano richiesto per raggiungere la massima concentrazione sierica ( $T_{\text{max}}$ ) è stato di 10,6 ore. La biodisponibilità delle 5.600 UI di vitamina D<sub>3</sub> in FOSAVANCE è simile alle 5.600 UI di vitamina D<sub>3</sub> somministrata da sola.

#### *Distribuzione*

Dopo l'assorbimento, la vitamina D<sub>3</sub> entra nel circolo ematico veicolata dai chilomicroni. La vitamina D<sub>3</sub> viene rapidamente distribuita per lo più nel fegato dove viene metabolizzata a 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>, la principale forma di riserva. Quantità più trascurabili vengono distribuite ai tessuti adiposo e muscolare ed immagazzinate in questi siti come vitamina D<sub>3</sub> per un successivo rilascio nella circolazione. La vitamina D<sub>3</sub> circolante è legata alla proteina legante la vitamina D.

#### *Biotrasformazione*

La vitamina D<sub>3</sub> viene rapidamente metabolizzata per idrossilazione nel fegato a 25-idrossivitamina D<sub>3</sub>, e successivamente metabolizzata nel rene a 1,25-diidrossivitamina D<sub>3</sub>, che è la forma biologicamente attiva. Un'ulteriore idrossilazione ha luogo prima dell'eliminazione. Una piccola percentuale di vitamina D<sub>3</sub> va incontro a glucuronidazione prima di essere eliminata.

#### *Eliminazione*

Quando la vitamina D<sub>3</sub> radioattiva è stata somministrata a persone sane, l'escrezione urinaria media di radioattività dopo 48 ore è risultata del 2,4 %, e l'escrezione fecale media di radioattività dopo 4 giorni è risultata del 4,9 %. In entrambi i casi, la radioattività escreta è risultata derivare quasi esclusivamente dai metaboliti della molecola originaria. L'emivita media della vitamina D<sub>3</sub> sierica dopo una dose orale di FOSAVANCE (70 mg/2.800 UI) è di circa 24 ore.

#### *Compromissione renale*

Gli studi preclinici mostrano che l'alendronato che non si deposita nell'osso è rapidamente escreto nelle urine. Non è stata rilevata evidenza di saturazione della captazione da parte del tessuto osseo a seguito di somministrazione cronica di dosi endovenose cumulative fino a 35 mg/kg negli animali. Sebbene non siano disponibili informazioni cliniche, è probabile che, come nell'animale, l'eliminazione dell'alendronato per via renale sia ridotta in pazienti con funzionalità renale compromessa. Di conseguenza si potrebbe prevedere un accumulo leggermente superiore di alendronato a livello osseo in pazienti con funzionalità renale compromessa (vedere paragrafo 4.2).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non sono stati condotti studi non clinici con l'associazione di alendronato e colecalciferolo.

#### Alendronato

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Studi condotti sui ratti hanno mostrato che il trattamento con alendronato durante la gravidanza è associato a distocia legata a ipocalcemia nelle madri durante il parto. Negli studi, i ratti ai quali sono state somministrate le dosi più alte hanno mostrato una maggiore incidenza di ossificazione fetale incompleta. Non è nota la rilevanza di tali reperti per l'uomo.

## Colecalciferolo

A dosi molto superiori all'intervallo terapeutico, in studi animali è stata osservata tossicità riproduttiva.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina (E460)  
Lattosio anidro  
Trigliceridi a catena media  
Gelatina  
Croscarmellosa sodica  
Saccarosio  
Biossido di silicio colloidale  
Magnesio stearato (E572)  
Butilidrossitoluene (E321)  
Amido modificato (mais)  
Silicato di sodio e alluminio (E554)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

18 mesi.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

#### FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI compresse

Blister in alluminio/alluminio, in confezioni da 2, 4, 6 o 12 compresse.

#### FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI compresse

Blister in alluminio/alluminio, in confezioni da 2, 4 o 12 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Paesi Bassi

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI compresse

EU/1/05/310/001 – 2 compresse

EU/1/05/310/002 – 4 compresse

EU/1/05/310/003 – 6 compresse

EU/1/05/310/004 – 12 compresse

FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI compresse

EU/1/05/310/006 – 2 compresse

EU/1/05/310/007 – 4 compresse

EU/1/05/310/008 – 12 compresse

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 24 agosto 2005

Data del rinnovo più recente: 24 aprile 2015

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**



## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
2031 BN, Haarlem  
Paesi Bassi

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

Il foglio illustrativo stampato del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile per il rilascio del lotto interessato.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO  
SCATOLA PER FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI compresse  
acido alendronico/colecalciferolo

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO  
(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 70 mg di acido alendronico (come sodio triidrato) e 70 microgrammi (2.800 UI) di colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche: lattosio e saccarosio. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

2 compresse  
4 compresse  
6 compresse  
12 compresse

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Monosomministrazione settimanale.  
Uso orale.

**Prenda una compressa una volta a settimana**

Segni il giorno della settimana che meglio si concilia con le sue attività:

LUN  
MAR  
MER  
GIO  
VEN  
SAB  
DOM

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/05/310/001 (2 compresse)  
EU/1/05/310/002 (4 compresse)  
EU/1/05/310/003 (6 compresse)  
EU/1/05/310/004 (12 compresse)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

FOSAVANCE  
70 mg  
2.800 UI

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER PER FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI compresse  
acido alendronico/colecalciferolo

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Organon

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO  
SCATOLA PER FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI compresse  
acido alendronico/colecalciferolo

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 70 mg di acido alendronico (come sodio triidrato) e 140 microgrammi (5.600 UI) di colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche: lattosio e saccarosio. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

2 compresse  
4 compresse  
12 compresse

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Monosomministrazione settimanale.  
Uso orale.

**Prenda una compressa una volta a settimana**

Segni il giorno della settimana che meglio si concilia con le sue attività:

LUN  
MAR  
MER  
GIO  
VEN  
SAB  
DOM

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.



**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/05/310/006 (2 compresse)  
EU/1/05/310/007 (4 compresse)  
EU/1/05/310/008 (12 compresse)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

FOSAVANCE  
70 mg  
5.600 UI

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER PER FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI compresse  
acido alendronico/colecalciferolo

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Organon

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE ALL'INTERNO DEL CONFEZIONAMENTO  
SECONDARIO (SCATOLA)**

**Scheda di istruzioni**

**Informazioni importanti**

**Come usare FOSAVANCE compresse**

- 1. Prenda una compressa una volta alla settimana.**
- 2. Scelga il giorno della settimana che meglio si concilia con le sue attività.** Dopo essersi alzato dal letto per iniziare la giornata nel giorno prescelto, e prima di mangiare, bere o prendere qualsiasi medicinale, ingerisca (senza frantumare o masticare o sciogliere in bocca la compressa) una compressa di **FOSAVANCE** con un bicchiere pieno di acqua di rubinetto (non acqua minerale).
- 3. Continui a svolgere le normali attività del mattino.** Può stare seduto, in piedi o camminare, l'importante è che mantenga il busto in posizione completamente eretta. Non si corichi, non mangi, non beva o prenda altri medicinali per almeno 30 minuti. Non si distenda almeno fino a quando non ha consumato il primo pasto della giornata.
- 4. Si ricordi di prendere FOSAVANCE una volta** a settimana nello stesso giorno fino a quando viene prescritto dal medico.

**Se dimentica di prendere la compressa**, è sufficiente che prenda una compressa di **FOSAVANCE** il mattino successivo. *Non prenda due compresse nello stesso giorno.* Successivamente, ricominci a prendere la compressa nel giorno della settimana prescelto.

Nel foglio illustrativo vi sono ulteriori importanti informazioni su come prendere **FOSAVANCE**. Leggerle attentamente.

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

**FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI compresse**

**FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI compresse**

acido alendronico/colecalciferolo

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.
- È molto importante comprendere le informazioni contenute nel paragrafo 3 prima di prendere questo medicinale.

### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è FOSAVANCE e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere FOSAVANCE
3. Come prendere FOSAVANCE
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare FOSAVANCE
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è FOSAVANCE e a cosa serve**

##### **Cos'è FOSAVANCE?**

FOSAVANCE è una compressa che contiene due principi attivi, acido alendronico (comunemente chiamato alendronato) e colecalciferolo, noto come vitamina D<sub>3</sub>.

##### **Cos'è l'alendronato?**

L'alendronato appartiene ad un gruppo di medicinali non ormonali denominati bifosfonati. L'alendronato previene la perdita di tessuto osseo che si verifica nelle donne dopo la menopausa e favorisce la ricostruzione dell'osso. L'alendronato riduce il rischio di fratture vertebrali e dell'anca.

##### **Cos'è la vitamina D?**

La vitamina D è un elemento nutritivo essenziale, necessario per l'assorbimento del calcio e la salute delle ossa. L'organismo può assorbire calcio in modo adeguato dagli alimenti solo se ha abbastanza vitamina D. Gli alimenti che contengono vitamina D sono molto pochi. L'apporto principale di vitamina D avviene in estate attraverso l'esposizione alla luce solare, che produce la vitamina D nella pelle. Con l'invecchiamento, la pelle produce meno vitamina D. Quantità troppo basse di vitamina D possono causare la perdita di tessuto osseo ed osteoporosi. Una carenza grave di vitamina D può causare debolezza muscolare che può portare a cadute e ad un maggiore rischio di fratture.

##### **A cosa serve FOSAVANCE?**

Il medico le ha prescritto FOSAVANCE per il trattamento dell'osteoporosi e per ridurre il rischio di insufficienza di vitamina D. Questo medicinale riduce il rischio di fratture della colonna vertebrale e dell'anca nelle donne dopo la menopausa.

##### **Cos'è l'osteoporosi?**

L'osteoporosi è un assottigliamento e un indebolimento delle ossa. È comune nelle donne dopo la menopausa. In menopausa, le ovaie smettono di produrre gli ormoni femminili, gli estrogeni, che contribuiscono a mantenere sano lo scheletro della donna. Di conseguenza, si verifica perdita di

tessuto osseo e l'osso diviene più debole. Il rischio di osteoporosi è tanto più grande quanto più precocemente la donna raggiunge la menopausa.

Nelle fasi iniziali, l'osteoporosi normalmente non dà sintomi. Se tuttavia non si interviene con un trattamento, possono verificarsi delle fratture. Anche se usualmente le fratture sono dolorose, le fratture delle ossa della colonna vertebrale possono non essere avvertite fino a quando non risultino in una diminuzione della statura. Le fratture possono verificarsi durante le attività quotidiane come alzare pesi, o con piccoli traumi che non sarebbero generalmente in grado di provocare fratture nell'osso normale. Le fratture si verificano normalmente nell'anca, nella colonna vertebrale o nel polso e possono essere non solo dolorose ma possono portare a notevoli deformità e disabilità, come per esempio incurvamento della schiena (gobba) e limitazioni nei movimenti.

### **Come si può trattare l'osteoporosi?**

Insieme al trattamento con FOSAVANCE, il medico può suggerire di cambiare lo stile di vita per migliorare le condizioni della malattia, come:

<i>Smettere di fumare</i>	il fumo sembra aumentare la velocità con cui viene perduto tessuto osseo e, perciò, può aumentare il rischio di fratture.
<i>Esercizio fisico</i>	come i muscoli, le ossa hanno bisogno di esercizio fisico per restare forti e sane. Consultare il medico prima di iniziare qualsiasi programma di esercizio fisico.
<i>Dieta equilibrata</i>	il medico potrà dare informazioni sulla dieta o sulla eventuale necessità di assumere integratori alimentari.

## **2. Cosa deve sapere prima di prendere FOSAVANCE**

### **Non prenda FOSAVANCE**

- se è allergico all'acido alendronico, al colecalciferolo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- se presenta alcuni problemi all'esofago (il canale che collega la bocca con lo stomaco), come restringimenti o difficoltà ad inghiottire,
- se non riesce a stare in piedi o seduto con il busto eretto per almeno 30 minuti,
- se il medico le ha detto che ha bassi livelli di calcio nel sangue.

Se pensa di rientrare in uno di questi casi, non prenda le compresse. Consulti il medico e segua le indicazioni date.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere FOSAVANCE se:

- soffre di problemi renali,
- ha, o ha avuto di recente, difficoltà ad ingoiare o problemi a carico dell'apparato digerente,
- il medico le ha detto che ha l'esofago di Barrett (una malattia associata a modificazioni delle cellule che rivestono internamente il tratto inferiore dell'esofago),
- il medico le ha detto che ha un problema nell'assorbimento dei minerali a livello dello stomaco o dell'intestino (sindrome da malassorbimento),
- ha una condizione di salute dentale scadente, ha una malattia delle gengive, ha in previsione una estrazione dentale o non si sottopone regolarmente a controlli dal dentista,
- ha un cancro,
- sta facendo chemioterapia o radioterapia,
- sta prendendo inibitori dell'angiogenesi (quali bevacizumab o talidomide) che sono usati nel trattamento del cancro,
- sta prendendo corticosteroidi (quali prednisone o desametasone) che sono usati nel trattamento di condizioni come asma, artrite reumatoide e allergie gravi,

- è o è stato un fumatore (poiché questo può aumentare il rischio di problemi dentali).

Le può essere richiesto di sottoporsi ad un controllo dal dentista prima di iniziare il trattamento con FOSAVANCE.

È importante mantenere una buona condizione di igiene orale durante il trattamento con FOSAVANCE. Deve sottoporsi a controlli periodici dal dentista durante tutto il trattamento e deve contattare il medico o il dentista se avverte qualsiasi tipo di problema alla bocca o ai denti quale perdita di denti, dolore o gonfiore.

Possono verificarsi irritazione, infiammazione o ulcerazione dell'esofago (il canale che collega la bocca allo stomaco) spesso con sintomi di dolore al torace, bruciore alla parte alta dello stomaco, difficoltà o dolore ad inghiottire, specialmente se i pazienti non bevono un bicchiere pieno di acqua di rubinetto e/o se si stendono durante i primi 30 minuti dopo aver preso FOSAVANCE. Questi effetti indesiderati possono peggiorare se i pazienti continuano a prendere FOSAVANCE dopo aver accusato questi sintomi.

### **Bambini e adolescenti**

FOSAVANCE non deve essere somministrato a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

### **Altri medicinali e FOSAVANCE**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

È probabile che integratori di calcio, antiacidi ed alcuni medicinali somministrati per via orale interferiscano con l'assorbimento di FOSAVANCE se presi nello stesso momento.

È dunque importante seguire le istruzioni date al paragrafo 3 e aspettare almeno 30 minuti prima di assumere qualsiasi altro medicinale somministrato per via orale o integratori.

Alcuni medicinali per il reumatismo o per il dolore a lungo termine chiamati FANS (ad es. acido acetilsalicilico o ibuprofene) potrebbero causare problemi digestivi. Pertanto, si deve usare cautela quando questi medicinali vengono presi contemporaneamente a FOSAVANCE.

È probabile che alcuni medicinali o additivi alimentari possano impedire alla vitamina D contenuta in FOSAVANCE di penetrare nell'organismo, inclusi sostituti artificiali del grasso, oli minerali, medicinali per perdere peso, orlistat, e i medicinali per abbassare il colesterolo colestiramina e colestipolo. I medicinali per le crisi convulsive (epilessia) (come fenitoina o fenobarbital) possono diminuire l'efficacia della vitamina D. Può essere presa in considerazione l'aggiunta di altri integratori di vitamina D su base individuale.

### **FOSAVANCE con cibi e bevande**

È probabile che alimenti e bevande (inclusa l'acqua minerale), diminuiscano l'efficacia di FOSAVANCE se presi nello stesso momento. È dunque importante seguire le istruzioni date al paragrafo 3. Deve attendere almeno 30 minuti prima di prendere qualsiasi cibo e bevanda esclusa l'acqua di rubinetto.

### **Gravidanza e allattamento**

FOSAVANCE è indicato solo per le donne dopo la menopausa. Non prenda FOSAVANCE se è in corso o sospetta una gravidanza o se sta allattando.

### **Guida di veicoli o utilizzo di macchinari**

Con FOSAVANCE sono stati riportati effetti indesiderati (per esempio offuscamento della vista, capogiro e grave dolore osseo, muscolare o articolare) che possono interferire sulla capacità di guidare veicoli o sull'utilizzo di macchinari (vedere paragrafo 4). Se dovesse verificarsi uno qualsiasi di questi effetti indesiderati non deve guidare fino a che non si sente bene.



**FOSAVANCE contiene lattosio e saccarosio.**

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

**FOSAVANCE contiene sodio.**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

### **3. Come prendere FOSAVANCE**

Prenda FOSAVANCE seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

**Prendere una compressa di FOSAVANCE una volta alla settimana.**

Segua attentamente le istruzioni di seguito riportate:

- 1) Scelga il giorno della settimana che meglio si concilia con le sue attività. Prenda una compressa di FOSAVANCE una volta a settimana nel giorno prescelto.

È molto importante che lei segua le istruzioni 2), 3), 4) e 5) per facilitare l'ingresso veloce della compressa di FOSAVANCE nello stomaco e contribuire a ridurre la possibilità di irritare l'esofago (il tubo che connette la bocca allo stomaco).

- 2) Dopo essersi alzato dal letto per iniziare la giornata, e prima di aver preso qualsiasi alimento, bevanda o altro medicinale, ingerisca la compressa intera di FOSAVANCE con un bicchiere pieno di acqua di rubinetto (non acqua minerale) (non meno di 200 ml), in modo che FOSAVANCE sia adeguatamente assorbito.
  - Non prendere con acqua minerale (liscia o gassata).
  - Non prendere con caffè o tè.
  - Non prendere con succhi o latte.

Non frantumare o masticare o lasciare sciogliere in bocca la compressa a causa della possibile formazione di ulcere nella cavità orale.

- 3) Non si distenda – mantenga il busto in posizione eretta (mentre è seduto, mentre è in piedi o mentre cammina) – per almeno 30 minuti dopo aver ingerito la compressa. Non si distenda finché non ha mangiato qualcosa.
- 4) FOSAVANCE non deve essere assunto al momento di coricarsi o prima di alzarsi dal letto all'inizio della giornata.
- 5) Nel caso compaia difficoltà o dolore quando ingoia, dolore toracico o insorga o peggiori un bruciore alla parte alta dello stomaco, interrompa l'assunzione di FOSAVANCE e contatti il medico.
- 6) Dopo aver ingerito la compressa di FOSAVANCE, attendere almeno 30 minuti prima di mangiare, bere o prendere gli altri medicinali della giornata, inclusi antiacidi, integratori di calcio e vitamine. FOSAVANCE è efficace solo quando viene preso a stomaco vuoto.

**Se prende più FOSAVANCE di quanto deve**

Se per errore prende troppe compresse, beva un bicchiere pieno di latte e contatti immediatamente il medico. Non provochi il vomito e non si distenda.

### **Se dimentica di prendere FOSAVANCE**

Se dimentica di prendere la compressa, è sufficiente prendere una compressa di FOSAVANCE il mattino successivo. *Non prenda due compresse nello stesso giorno.* Successivamente, ricominci a prendere la compressa nel giorno della settimana prescelto.

### **Se interrompe il trattamento con FOSAVANCE**

È importante che prenda FOSAVANCE fino a quando prescritto dal medico. Dal momento che non si sa per quanto tempo deve prendere FOSAVANCE, periodicamente deve verificare con il medico la necessità di continuare la terapia con questo medicinale per stabilire se l'uso di FOSAVANCE è ancora corretto per lei.

Nella scatola di FOSAVANCE è inserita una scheda di istruzioni per l'uso. Contiene informazioni importanti che le ricordano come prendere FOSAVANCE in modo corretto.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Vada immediatamente dal medico** se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, che possono essere seri e per i quali potrebbe aver bisogno di un trattamento medico urgente:

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- bruciore alla parte alta dello stomaco; difficoltà ad ingoiare; dolore nell'ingoiare; ulcere dell'esofago (il canale che collega la bocca allo stomaco) che possono causare dolore al torace, bruciore alla parte alta dello stomaco o difficoltà o dolore ad ingoiare.

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000):

- reazioni allergiche come l'orticaria; gonfiore del volto, delle labbra, della lingua e/o della gola, possibile causa di difficoltà a respirare o ad ingoiare; gravi reazioni della pelle,
- dolore alla bocca, e/o alla mandibola/mascella, gonfiore o ulcere all'interno della bocca, intorpidimento o una percezione di pesantezza alla mandibola/mascella o perdita di un dente. Questi potrebbero essere segni di danno osseo nella mandibola/mascella (osteonecrosi) generalmente associati a ritardo della guarigione e infezione, spesso dopo estrazione dentale. Contatti il medico e il dentista se accusa tali sintomi,
- raramente può verificarsi una frattura insolita del femore in particolare in pazienti in trattamento da lungo tempo per l'osteoporosi. Contatti il medico se manifesta dolore, debolezza o malessere alla coscia, all'anca o all'inguine in quanto potrebbe essere un'indicazione precoce di una possibile frattura del femore,
- dolore osseo, muscolare e/o articolare che è grave.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- frattura insolita in sedi diverse dal femore.

### **Altri effetti indesiderati comprendono**

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- dolore osseo, muscolare e/o articolare che talvolta è grave.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- gonfiore delle articolazioni,
- dolore addominale; sensazione di fastidio allo stomaco o eruttazione dopo i pasti; costipazione; sensazione di pienezza o gonfiore allo stomaco; diarrea, gas intestinali,
- perdita di capelli; prurito,

- mal di testa; capogiro,
- stanchezza; gonfiore delle mani o delle gambe.

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- nausea; vomito,
- irritazione o infiammazione dell'esofago (il tubo che connette la bocca allo stomaco) o dello stomaco,
- feci nere o scure,
- visione appannata; dolore o arrossamento degli occhi,
- eruzione cutanea; arrossamento della pelle,
- sintomi simil-influenzali passeggeri, come dolori muscolari, sensazione di malessere generale e talvolta con febbre di solito all'inizio del trattamento,
- alterazione del gusto.

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000):

- sintomi dovuti a bassi livelli di calcio nel sangue inclusi crampi muscolari o spasmi e/o formicolio alle dita o intorno alla bocca,
- ulcere peptiche o dello stomaco (talvolta gravi o con sanguinamento),
- restringimento dell'esofago (il tubo che connette la bocca allo stomaco),
- eruzione cutanea peggiorata dall'esposizione alla luce solare,
- ulcere della bocca.

Molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10.000):

- si rivolga al medico in caso di dolore all'orecchio, secrezioni dall'orecchio e/o infezione dell'orecchio. Questi episodi potrebbero essere segni di danno osseo all'orecchio.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare FOSAVANCE**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene FOSAVANCE**

I principi attivi sono acido alendronico e colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>). Ogni compressa di FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI contiene 70 mg di acido alendronico (come sodio triidrato) e 70 microgrammi (2.800 UI) di colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>). Ogni compressa di FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI contiene 70 mg di acido alendronico (come sodio triidrato) e 140 microgrammi (5.600 UI) di colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>).

Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina (E460), lattosio anidro (vedere paragrafo 2), trigliceridi a catena media, gelatina, croscarmellosa sodica, saccarosio (vedere paragrafo 2), biossido di silice colloidale, magnesio stearato (E572), butilidrossitoluene (E321), amido modificato (mais) e silicato di sodio e alluminio (E554).

### **Descrizione dell'aspetto di FOSAVANCE e contenuto della confezione**

FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI compresse è disponibile come compresse di colore bianco-biancastro, a forma di capsula modificata, con inciso il contorno dell'immagine di un osso da un lato e "710" dall'altro. FOSAVANCE 70 mg/2.800 UI compresse è disponibile in confezioni contenenti 2, 4, 6 o 12 compresse.

FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI compresse è disponibile come compresse di colore bianco-biancastro, a forma di rettangolo modificato, con inciso il contorno dell'immagine di un osso da un lato e "270" dall'altro. FOSAVANCE 70 mg/5.600 UI compresse è disponibile in confezioni contenenti 2, 4 o 12 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Paesi Bassi

#### **Produttore**

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

Органон (И.А.) Б.В. - клон България  
Тел.: +359 2 806 3030  
dpoc.bulgaria@organon.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

Organon Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 233 010 300  
dpoc.czech@organon.com

#### **Magyarország**

Organon Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 766 1963  
dpoc.hungary@organon.com

#### **Danmark**

Organon Denmark ApS  
Tlf: +45 4484 6800  
info.denmark@organon.com

#### **Malta**

Organon Pharma B.V., Cyprus branch  
Tel: +356 2277 8116  
dpoc.cyprus@organon.com

**Deutschland**

Organon Healthcare GmbH  
Tel: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)  
dpoc.germany@organon.com

**Eesti**

Organon Pharma B.V. Estonian RO  
Tel: +372 66 61 300  
dpoc.estonia@organon.com

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Nederland**

N.V. Organon  
Tel.: 00800 66550123  
(+32 2 2418100)  
dpoc.benelux@organon.com

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.