ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/12/2019

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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_3).

Eccipienti 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_3).

Eccipienti 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/12/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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_3 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_3 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 paragrafo 4.5 e paragrafo 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/12/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- 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 verifichino 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/12/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/12/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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).

Osso 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_3 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_3.

Eccipienti
Questo medicinale contiene lattosio e saccarosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di saccarasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/12/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 (≥ 1/10), comune (da ≥ 1/100 a < 1/10), non comune (da ≥ 1/1.000 a < 1/100), raro (da ≥ 1/10.000 a < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000)

Classificazione per sistemi e organi	***Frequenza***	***Reazioni avverse***
Disturbi del sistema immunitario	Raro	reazioni di ipersensibilità incluse orticaria e angioedema
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	ipocalcemia sintomatica, spesso in associazione con condizioni predisponenti[§]
Patologie del sistema nervoso	Comune	cefalea, capogiro[†]
	Non comune	disgeusia[†]
Patologie dell'occhio	Non comune	infiammazione dell'occhio (uveite, sclerite o episclerite)

Documento reso disponibile da AIFA il 04/12/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	vertigine[†]
	Molto raro	osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa di classe dei bifosfonati)
Patologie gastrointestinali	Comune	dolore addominale, dispepsia, stipsi, diarrea, flatulenza, ulcera esofagea*, disfagia*, distensione addominale, rigurgito acido
	Non comune	nausea, vomito, gastrite, esofagite*, erosioni esofagee*, melena[†]
	Raro	stenosi esofagea*, ulcerazione orofaringea*, SUP (Sanguinamento, Ulcere, Perforazione) del tratto gastrointestinale superiore[§]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	alopecia[†], prurito[†]
	Non comune	eruzione cutanea, eritema
	Raro	eruzione cutanea con fotosensibilità, reazioni cutanee severe inclusa la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi tossica epidermica[‡]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	dolore muscoloscheletrico (osseo, muscolare o articolare) che talvolta è severo[†§]
	Comune	gonfiore delle articolazioni[†]
	Raro	osteonecrosi della mandibola/mascella[‡§]; fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bifosfonati)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	astenia[†], edema periferico[†]
	Non comune	sintomi transitori come da risposta della fase acuta (mialgia, malessere e raramente febbre), tipicamente associati all'inizio del trattamento[†]

[§] *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.*

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.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/12/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 ipercalciuria 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_3)
La vitamina D_3 viene prodotta nella cute attraverso la conversione del 7-deidrocolesterolo a vitamina D_3 da parte della luce ultravioletta. In assenza di una adeguata esposizione alla luce solare, la vitamina D_3 è un elemento nutritivo essenziale. La vitamina D_3 viene convertita a 25-idrossivitamina D_3 nel fegato ed immagazzinata per i bisogni dell'organismo. La conversione nel rene ad 1,25-diidrossivitamina D_3 (calcitriolo), la forma attiva dell'ormone che mobilizza il calcio, è sottoposta ad attenta regolazione. L'attività principale della 1,25-diidrossivitamina D_3 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_3 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_3 2.800 UI) sui parametri relativi alla vitamina D è stato dimostrato in uno studio multinazionale di 15 settimane che

Documento reso disponibile da AIFA il 04/12/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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_3 2.800 UI) più 2.800 UI aggiuntive di vitamina D_3 per un totale di 5.600 UI (corrispondente alla quantità di vitamina D_3 nella dose più alta di FOSAVANCE) in monosomministrazione settimanale. Le pazienti nel gruppo vitamina D_3 2.800 sono state trattate con FOSAVANCE (70 mg/2.800 UI) (n=299) e le pazienti nel gruppo vitamina D_3 5.600 sono state trattate con FOSAVANCE (70 mg/2.800 UI) più ulteriori 2.800 UI di vitamina D_3 (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_3 5.600 (69 nmol/l [27,6 ng/ml]) rispetto al gruppo vitamina D_3 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_3 2.800 vs. 3,2 % nel gruppo vitamina D_3 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_3 2.800 vs zero nel gruppo vitamina D_3 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 ipercalciuria 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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/12/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 ≥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 ≥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 ≤ 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 risutato 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 %).

Documento reso disponibile da AIFA il 04/12/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 ^{14}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.

<u>Colecalciferolo</u>

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 ($AUC_{0\text{-}120\ h}$) per la vitamina D_3 (non aggiustata per i livelli di vitamina D_3 endogena) è risultata di 296,4 ng•h/ml. La massima concentrazione sierica media (C_{max}) di vitamina D_3 è stata di 5,9 ng/ml, e il tempo mediano richiesto per raggiungere la massima concentrazione sierica (T_{max}) è stato di 12 ore. La biodisponibilità delle 2.800 UI di vitamina D_3 in FOSAVANCE è simile alle 2.800 UI di vitamina D_3 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 ($AUC_{0\text{-}80\ h}$) per la vitamina D_3 (non aggiustata per i livelli di vitamina D_3 endogena) è risultata di 490,2 ng•h/ml. La massima concentrazione sierica media (C_{max}) di vitamina D_3 è stata di 12,2 ng/ml e il tempo mediano richiesto per raggiungere la massima concentrazione sierica (T_{max}) è stato di 10,6 ore. La biodisponibilità delle 5.600 UI di vitamina D_3 in FOSAVANCE è simile alle 5.600 UI di vitamina D_3 somministrata da sola.

Distribuzione
Dopo l'assorbimento, la vitamina D_3 entra nel circolo ematico veicolata dai chilomicroni. La vitamina D_3 viene rapidamente distribuita per lo più nel fegato dove viene metabolizzata a 25-idrossivitamina D_3, la principale forma di riserva. Quantità più trascurabili vengono distribuite ai tessuti adiposo e muscolare ed immagazzinate in questi siti come vitamina D_3 per un successivo rilascio nella circolazione. La vitamina D_3 circolante è legata alla proteina legante la vitamina D.

Biotrasformazione
La vitamina D_3 viene rapidamente metabolizzata per idrossilazione nel fegato a 25-idrossivitamina D_3, e successivamente metabolizzata nel rene a 1,25-diidrossivitamina D_3, che è la forma biologicamente attiva. Un'ulteriore idrossilazione ha luogo prima dell'eliminazione. Una piccola percentuale di vitamina D_3 va incontro a glucuronidazione prima di essere eliminata.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/12/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Eliminazione
Quando la vitamina D_3 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 metaboltiti della molecola originaria. L'emivita media della vitamina D_3 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/12/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

8. NUMERI 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 della Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/12/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/12/2019

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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 gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato 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 al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Documento reso disponibile da AIFA il 04/12/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco