

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

FOSAVANCE 70 mg/2800 UI comprimate

FOSAVANCE 70 mg/5600 UI comprimate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

FOSAVANCE 70 mg/2800 UI comprimate

Fiecare comprimat conține 70 mg acid alendronic (sub formă de sodiu trihidrat) și 70 micrograme (2800 UI) colecalciferol (vitamină D<sub>3</sub>).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 62 mg (sub formă de lactoză anhidră) și zahăr 8 mg.

FOSAVANCE 70 mg/5600 UI comprimate

Fiecare comprimat conține 70 mg acid alendronic (sub formă de sodiu trihidrat) și 140 micrograme (5600 UI) colecalciferol (vitamină D<sub>3</sub>).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 63 mg (sub formă de lactoză anhidră) și zahăr 16 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat

FOSAVANCE 70 mg/2800 UI comprimate

Comprimate cu formă modificată asemănătoare unei capsule, de culoare albă sau aproape albă, marcate pe o parte cu conturul imaginii unui os și cu „710” pe cealaltă.

FOSAVANCE 70 mg/5600 UI comprimate

Comprimate cu formă modificată asemănătoare unui dreptunghi, de culoare albă sau aproape albă, marcate pe o parte cu conturul imaginii unui os și cu „270” pe cealaltă.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

FOSAVANCE este indicat pentru tratamentul osteoporozei în post-menopauză la femei cu risc de insuficiență a vitaminei D. Acesta reduce riscul fracturilor vertebrale și de șold.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Doze

Doza recomandată este de un comprimat o dată pe săptămână.

Pacientele trebuie instruite ca în cazul omiterii unei doze de FOSAVANCE să ia un comprimat în dimineața următoare zilei în care și-au amintit. Nu trebuie să utilizeze două comprimate în aceeași zi, dar trebuie să revină la administrarea o dată pe săptămână, așa cum a fost inițial programată, în ziua pe care au ales-o.

Datorită naturii procesului patologic al osteoporozei, FOSAVANCE este destinat utilizării pe termen îndelungat.

Nu a fost stabilită durata optimă a tratamentului cu bifosfonați pentru osteoporoză. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reevaluată periodic, în funcție de beneficiile și riscurile potențiale ale administrării FOSAVANCE, pentru fiecare caz în parte, în special după 5 sau mai mulți ani de utilizare.

Pacientele trebuie să primească suplimente de calciu dacă aportul din alimentație este inadecvat (vezi pct. 4.4). Trebuie avută în vedere administrarea adițională a suplimentelor de vitamină D, în funcție de necesarul individual, ținând cont de orice aport de vitamină D din produse care conțin vitamine sau suplimente nutritive.

#### FOSAVANCE 70 mg/2800 UI comprimate

Nu a fost studiată echivalența dintre aportul săptămânal de 2800 UI vitamină D<sub>3</sub> ca urmare a administrării FOSAVANCE și administrarea zilnică de 400 UI vitamină D.

#### FOSAVANCE 70 mg/5600 UI comprimate

Nu a fost studiată echivalența dintre aportul săptămânal de 5600 UI vitamină D<sub>3</sub> ca urmare a administrării FOSAVANCE și administrarea zilnică de 800 UI vitamină D.

#### *Paciente vârstnice*

În studiile clinice nu au fost observate diferențe determinate de vârstă ale profilelor de eficacitate și siguranță ale alendronatului. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei la pacientele vârstnice.

#### *Insuficiență renală*

FOSAVANCE nu este recomandat pacientelor cu insuficiență renală în care clearance-ul creatininei este mai mic de 35 ml/min, din cauza lipsei de experiență. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacientele cu clearance-ul creatininei mai mare de 35 ml/min.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea FOSAVANCE la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani deoarece nu există date disponibile pentru combinația în doză fixă acid alendronic/colecalciferol. Datele disponibile în prezent pentru acidul alendronic la copii și adolescenți sunt descrise la pct. 5.1.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

Pentru a permite absorbția adecvată a alendronatului:

FOSAVANCE trebuie administrat doar cu apă (nu cu apă minerală) cu cel puțin 30 minute înaintea primului consum de alimente, băuturi sau a primei administrări a altor medicamente (incluzând antiacide, suplimente de calciu și vitamine) din zi. Este posibil ca alte băuturi (incluzând apa minerală), alimente sau anumite medicamente să reducă absorbția alendronatului (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Următoarele instrucțiuni trebuie urmate cu exactitate pentru a minimaliza riscul iritației esofagiene și al reacțiilor adverse asociate (vezi pct. 4.4):

- FOSAVANCE trebuie înghițit doar cu un pahar plin cu apă (nu mai puțin de 200 ml), după trezirea de dimineață.
- Pacientele trebuie să înghită doar comprimatele întregi de FOSAVANCE. Pacientele nu trebuie să sfărâme sau să mestece comprimatul sau să-l lase să se dizolve în gură, din cauza posibilității de apariție a ulcerărilor orofaringiene.

- Pacientele nu trebuie să stea în clinostatism cel puțin 30 minute după ce au luat FOSAVANCE și până după prima masă a zilei.
- FOSAVANCE nu trebuie administrat înainte de culcare sau dimineața înainte de ridicarea din pat.

### 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Anomalii ale esofagului sau alți factori care întârzie golirea esofagiană, cum sunt strictura sau akalazia.
- Imposibilitatea de a sta în ortostatism sau de a sta în șezut timp de cel puțin 30 minute.
- Hipocalcemie.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Alendronat

##### *Reacții adverse la nivelul tractului gastro-intestinal superior*

Alendronatul poate determina iritație locală a mucoasei tractului gastro-intestinal superior. Deoarece există posibilitatea de agravare a bolii existente, administrarea alendronatului trebuie făcută cu precauție la pacienții cu probleme active la nivel gastro-intestinal superior, cum ar fi disfagia, boala esofagiană, gastrita, duodenita, ulcerele, sau la cele cu antecedente recente (în cursul anului anterior) ale unei boli gastro-intestinale severe, cum ar fi ulcerul peptic, sângerarea gastro-intestinală activă sau intervenția chirurgicală la nivelul tractului gastro-intestinal superior, alta decât piloroplastia (vezi pct. 4.3). La pacienții la care s-a stabilit diagnosticul de esofag Barrett, medicii curanți trebuie să ia în considerare beneficiile și riscurile potențiale ale administrării alendronatului, pentru fiecare caz în parte.

Reacțiile esofagiene (uneori severe și care necesită spitalizare), cum ar fi esofagita, ulcerele esofagiene sau eroziunile esofagiene, urmate rareori de strictura esofagiană, au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat alendronat. De aceea, medicii trebuie să fie atenți la apariția oricăror semne sau simptome care indică o posibilă reacție esofagiană, iar pacienții trebuie instruiți să întrerupă administrarea de alendronat și să se adreseze medicului în cazul în care prezintă simptome de iritație esofagiană, precum disfagia, durerea la deglutiție sau durerea retrosternală ori apariția *de novo* sau agravarea pirozisului (vezi pct. 4.8).

Riscul reacțiilor adverse esofagiene severe pare a fi mai mare la pacienții care nu iau corect alendronatul și/sau care continuă să ia alendronat după apariția simptomelor sugestive pentru iritația esofagiană. Este foarte important să fie furnizate informațiile complete pentru administrare și ca acestea să fie înțelese de către pacientă (vezi pct. 4.2). Pacienții trebuie să fie avertizați că nerespectarea acestor instrucțiuni le poate crește riscul de apariție a problemelor esofagiene.

În timp ce nu a fost observat un risc crescut în studiile clinice extinse cu alendronat, au existat raportări rare (după lansarea pe piață) de ulcere gastrice și duodenale, unele dintre acestea fiind severe și cu complicații (vezi pct. 4.8).

##### *Osteonecroză maxilară*

Osteonecroza maxilară, în general asociată cu extracție dentară și/sau infecție locală (inclusiv osteomielită), a fost raportată la pacienții cu cancer cărora li s-au administrat regimuri de tratament incluzând bifosfonați administrați primar intravenos. Multora dintre aceste pacienți li s-a administrat chimioterapie și corticosteroizi. Osteonecroza maxilarului a fost de asemenea raportată la pacienții cu osteoporoză cărora li s-au administrat bifosfonați pe cale orală.

Următorii factori de risc trebuie luați în considerare la evaluarea riscului individual de apariție a osteonecrozei maxilarului:

- potența bifosfonatului (cea mai mare pentru acidul zolendronic), calea de administrare (vezi mai sus) și dozele cumulative
- cancerul, chimioterapia, radioterapia, corticosteroizii, inhibitorii angiogenezei, fumatul
- antecedentele de boli dentare, igiena orală deficitară, boala periodontală, procedurile dentare invazive și protezele dentare incorect ajustate

O examinare adecvată preventivă a dentiției de către stomatolog trebuie luată în considerare anterior tratamentului cu bifosfonați pe cale orală la paciențele cu o stare precară a dentiției.

În timpul tratamentului, aceste paciente trebuie să evite, dacă este posibil, procedurile dentare invazive. În cazul paciențelor care dezvoltă osteonecroza maxilarului în timpul tratamentului cu bifosfonați, chirurgia dentară poate exacerba această condiție. Pentru paciențele care solicită proceduri dentare, nu sunt date disponibile care să sugereze dacă întreruperea tratamentului cu bifosfonați reduce riscul osteonecrozei maxilarului. Raționamentul clinic al medicului curant trebuie să ghideze planul de acțiune pentru fiecare pacientă, bazat pe evaluarea individuală risc/beneficiu.

În timpul tratamentului cu bifosfonați, toate paciențele trebuie încurajate să mențină o bună igienă orală, să efectueze controale dentare de rutină și să raporteze orice simptome orale, cum sunt mobilitatea dentară, durerea sau edemul.

#### *Osteonecroză a canalului auditiv extern*

În cursul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate cazuri de osteonecroză a canalului auditiv extern, în special în asociere cu terapie de lungă durată. Factorii de risc posibili pentru osteonecroza canalului auditiv extern includ utilizarea corticosteroizilor și chimioterapia și/sau factorii de risc locali, cum sunt infecțiile sau traumatismele. Trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a osteonecrozei canalului auditiv extern la paciențele cărora li se administrează bifosfonați, care prezintă simptome auriculare, cum sunt durerea sau secreția, sau infecții cronice ale urechii.

#### *Durere musculo-scheletică*

Durerea osoasă, articulară și/sau musculară a fost raportată la paciențele care iau bifosfonați. Conform experienței de după punerea pe piață, aceste simptome au fost rareori severe și/sau handicapante (vezi pct. 4.8). Timpul până la debutul simptomelor a variat de la o zi până la câteva luni după începerea tratamentului. La majoritatea paciențelor simptomele s-au ameliorat după oprirea tratamentului. Un subgrup a prezentat recurența simptomelor atunci când li s-a administrat același medicament sau alt bifosfonat.

#### *Fracturi femurale atipice*

În timpul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanterice și de diafiză femurală, în special la paciențele care urmează un tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Aceste fracturi transversale sau oblice scurte pot apărea oriunde de-a lungul femurului, imediat de sub trohanterul mic până imediat deasupra platoului supracondilar. Aceste fracturi apar în urma unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unele paciente prezintă durere la nivelul coapsei sau la nivel inghinal, asociată adesea cu aspecte imagistice de fracturi de stres, prezente cu săptămâni până la luni de zile înainte de apariția unei fracturi femurale complete. Fracturile sunt adesea bilaterale; de aceea, la paciențele tratate cu bifosfonați la care s-a confirmat apariția unei fracturi de diafiză femurală, trebuie examinat femurul contralateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi. La paciențele la care se suspicionează o fractură femurală atipică, până la finalizarea evaluării, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bifosfonați pe baza aprecierii raportului risc/beneficiu individual.

În timpul tratamentului cu bifosfonați, paciențele trebuie sfătuite să raporteze orice durere la nivelul coapsei, șoldului sau la nivel inghinal, iar orice pacientă care prezintă astfel de simptome trebuie evaluată pentru o fractură femurală incompletă.

#### *Fracturi atipice la nivelul altor oase*

Au fost raportate, de asemenea, fracturi atipice la nivelul altor oase, cum ar fi ulna și tibia, la pacienții care urmează tratament pe termen lung. Ca și în cazul fracturilor femurale atipice, aceste fracturi apar în urma unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unele pacienți prezintă dureri prodromale înainte de apariția unei fracturi complete. În cazurile fracturii de ulnă, acestea pot fi legate de acumularea de stres repetitiv asociat cu utilizarea pe termen lung a dispozitivelor ajutătoare pentru mers.

#### *Insuficiență renală*

FOSAVANCE nu este recomandat pacienților cu insuficiență renală în care clearance-ul creatininei este mai mic de 35 ml/min (vezi pct. 4.2).

#### *Metabolismul osos și mineral*

Trebuie avute în vedere și celelalte cauze ale osteoporozei în afara deficitului estrogenic și îmbătrânirii.

Hipocalcemia trebuie corectată înaintea începerii tratamentului cu FOSAVANCE (vezi pct. 4.3). Alte tulburări care afectează metabolismul mineral (cum ar fi deficitul vitaminei D și hipoparatiroidismul) trebuie să fie, de asemenea, tratate eficient înaintea începerii tratamentului cu acest medicament. Conținutul de vitamină D al FOSAVANCE nu este adecvat pentru corectarea deficitului vitaminei D. La pacienții cu aceste afecțiuni, trebuie monitorizate concentrația plasmatică a calciului și simptomele hipocalcemiei în timpul tratamentului cu FOSAVANCE.

Datorită efectelor pozitive ale alendronatului de creștere a mineralizării osoase, pot să apară scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale calciului și fosfatului, în special la pacienții care utilizează glucocorticoizi, la care absorbția calciului poate să fie scăzută. De obicei, acestea sunt de mică amploare și asimptomatice. Totuși, au existat rapoartări rare ale hipocalcemiei simptomatice, care, ocazional, a fost severă și a apărut adeseori la pacienții cu afecțiuni predispozante (de exemplu: hipoparatiroidism, deficit al vitaminei D și malabsorbție a calciului) (vezi pct. 4.8).

#### Colecalciferol

Vitamina D<sub>3</sub> poate crește amploarea hipercalcemiei și/sau hipercalcimiei atunci când este administrată pacienților cu boli asociate cu supraproducție neregulată de calcitriol (de exemplu: leucemie, limfom, sarcoidoză). La aceste pacienți trebuie monitorizate concentrațiile urinare și plasmatice ale calciului.

Absorbția vitaminei D<sub>3</sub> poate să nu fie adecvată la pacienții cu malabsorbție.

#### Excipienți

Acest medicament conține lactoză și zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, intoleranță la galactoză, deficit total de lactază, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Alendronat

Dacă este luat în același timp, este posibil ca alimentele și băuturile (inclusiv apa minerală), suplimentele de calciu, antiacidele și unele medicamente cu administrare orală să interfereze cu absorbția alendronatului. De aceea, înainte de a lua alte medicamente cu administrare orală, pacienții trebuie să aștepte cel puțin 30 minute după ce au luat alendronatul (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Deoarece utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) se asociază cu iritație gastro-intestinală, se recomandă precauție în timpul administrării concomitente cu alendronat.

#### Colecalciferol

Olestra, uleiurile minerale, orlistatul și chelatorii acizilor biliari (de exemplu: colestiramină, colestipol) pot afecta absorbția vitaminei D. Anticonvulsivantele, cimetidina și tiazidele pot crește catabolismul vitaminei D. Trebuie avută în vedere administrarea adițională a suplimentelor de vitamină D, în funcție de necesarul individual.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

FOSAVANCE este indicat pentru utilizare doar de către femei în post-menopauză și, de aceea, nu trebuie utilizat în perioada de sarcină sau de către femeile care alăptează.

##### Sarcina

Datele provenite din utilizarea alendronatului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. Alendronatul administrat la șobolani în perioada de gestație a determinat distocie asociată hipocalcemiei (vezi pct. 5.3). Studiile la animale au evidențiat hipercalcemie și efecte toxice asupra funcției de reproducere determinate de către dozele mari de vitamină D (vezi pct. 5.3). FOSAVANCE nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă alendronatul/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Colecalciferolul și unii dintre metaboliții săi activi trec în laptele matern. FOSAVANCE nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

##### Fertilitatea

Bifosfonații sunt încorporați în matricea osoasă, de la nivelul căreia sunt eliberați treptat de-a lungul anilor. Cantitatea de bifosfonați încorporați în osul adult și, prin urmare, cantitatea disponibilă pentru eliberare înapoi în circulația sistemică, este direct legată de doza și durata administrării de bifosfonați (vezi pct. 5.2). Nu există informații cu privire la riscul fetal la om. Cu toate acestea, există un risc teoretic de afectare fetală, predominant la nivelul scheletului, în cazul în care o femeie rămâne gravidă după încheierea unui ciclu de tratament cu bifosfonați. Nu a fost studiat impactul asupra riscului al variabilelor cum sunt intervalul de timp de la oprirea tratamentului cu bifosfonați până la concepție, tipul de bifosfonat administrat și calea de administrare (administrarea intravenoasă comparativ cu administrarea orală).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

FOSAVANCE nu are nicio influență sau are influență directă neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Paciente pot prezenta anumite reacții adverse (de exemplu vedere încețoșată, amețeli și durere severă la nivelul oaselor, mușchilor sau articulațiilor (vezi pct. 4.8)), care pot avea influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt cele la nivelul tractului gastro-intestinal superior, incluzând durere abdominală, dispepsie, ulcer esofagian, disfagie, distensie abdominală și regurgitare acidă (>1%).

##### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost raportate în timpul studiilor clinice și/sau în timpul utilizării după punerea pe piață a alendronatului.

Nu au fost identificate reacții adverse suplimentare pentru combinația dintre alendronat și colecalciferol.

Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\,000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10\,000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvența</b>	<b>Reacțiile adverse</b>
<b><i>Tulburări ale sistemului imunitar</i></b>	Rare	reacții de hipersensibilitate, incluzând urticarie și angioedem
<b><i>Tulburări metabolice și de nutriție</i></b>	Rare	hipocalcemie simptomatică, adeseori asociată cu afecțiuni predispozante <sup>§</sup>
<b><i>Tulburări ale sistemului nervos</i></b>	Frecvente	cefalee, amețeli <sup>†</sup>
	Mai puțin frecvente	disgeuzie <sup>†</sup>
<b><i>Tulburări oculare</i></b>	Mai puțin frecvente	inflamație oculară (uveită, sclerită sau episclerită)
<b><i>Tulburări acustice și vestibulare</i></b>	Frecvente	vertij <sup>†</sup>
	Foarte rare	osteonecroză a canalului auditiv extern (reacție adversă specifică clasei bifosfonaților)
<b><i>Tulburări gastro-intestinale</i></b>	Frecvente	durere abdominală, dispepsie, constipație, diaree, meteorism abdominal, ulcer esofagian*, disfagie*, distensie abdominală, regurgitație acidă
	Mai puțin frecvente	greață, vărsături, gastrită, esofagită*, eroziuni esofagiene*, melenă <sup>†</sup>
	Rare	strictură esofagiană*, ulcerăție orofaringiană*, leziuni gastro-intestinale superioare (perforație, ulcere, sângerare) <sup>§</sup>
<b><i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i></b>	Frecvente	alopecie <sup>†</sup> , prurit <sup>†</sup>
	Mai puțin frecvente	erupție cutanată tranzitorie, eritem
	Rare	erupție cutanată tranzitorie cu fotosensibilitate, reacții adverse cutanate severe care includ sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică <sup>‡</sup>
<b><i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i></b>	Foarte frecvente	durere musculo-scheletică (osoasă, musculară sau articulară) care este uneori severă <sup>†§</sup>
	Frecvente	edem la nivel articular <sup>†</sup>
	Rare	osteonecroză maxilară <sup>‡§</sup> , fracturi subtrohanterice și fracturi de diafiză femurală atipice (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților)
	Cu frecvență necunoscută	fracturi atipice la nivelul altor oase
<b><i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i></b>	Frecvente	astenie <sup>†</sup> , edem periferic <sup>†</sup>
	Mai puțin frecvente	simptome tranzitorii asemănătoare celor din răspunsul din faza acută (mialgie, stare de rău și, rareori, febră), în mod caracteristic asociate începutului tratamentului <sup>†</sup>

<sup>§</sup>Vezi pct. 4.4.

<sup>†</sup>În timpul studiilor clinice frecvența a fost similară la grupul la care s-a administrat medicamentul și la grupul care a utilizat placebo.

<sup>\*</sup>Vezi pct. 4.2 și 4.4.

<sup>‡</sup>Această reacție adversă a fost identificată în timpul supravegherii după punerea pe piață. Frecvența de reacții adverse rare a fost estimată pe baza studiilor clinice relevante.



## Descrierea reacțiilor adverse selectate

### Fracturi subtrohanterice și fracturi de diafiză femurală atipice

Deși fiziopatologia este neclară, dovezi consistente din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de fracturi subtrohanterice și fracturi de diafiză femurală atipice asociat cu tratamentul pe termen lung cu bifosfonați pentru osteoporoza din postmenopauză, mai ales după trei până la cinci ani de utilizare. Riscul absolut de fracturi subtrohanterice și fracturi de diafiză femurală atipice (reacție adversă specifică clasei bifosfonaților) rămâne rar.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

### Alendronat

#### *Simptome*

Hipocalcemia, hipofosfatemia și reacțiile adverse gastro-intestinale superioare cum ar fi jena gastrică, pirozismul, esofagita, gastrita sau ulcerul pot rezulta în cazul producerii supradozajului oral.

#### *Conduită terapeutică*

Nu sunt disponibile informații despre tratamentul supradozajului cu alendronat. În cazul supradozajului cu FOSAVANCE, trebuie administrate lapte sau antiacide pentru a lega alendronatul. Din cauza riscului de iritație esofagiană, nu trebuie provocate vărsăturile, iar pacienta trebuie să rămână în ortostatism.

### Colecalciferol

Toxicitatea vitaminei D nu a fost documentată în timpul tratamentului cronic al adulților aparent sănătoși, la doze mai mici de 10000 UI/zi. Într-un studiu clinic efectuat la adulți sănătoși, administrarea unei doze de 4000 UI vitamină D<sub>3</sub>/zi pe o perioadă de până la cinci luni nu a fost asociată cu hipercalcemie sau hipercalcemie.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul afecțiunilor osoase, bifosfonați, combinații, codul ATC: M05BB03

#### Mecanism de acțiune

##### *Alendronat*

Alendronatul sodic este un bifosfonat care inhibă resorbția osoasă osteoclastică fără a avea efect direct asupra formării osoase. Studiile preclinice au arătat o localizare preferențială a alendronatului la nivelul locurilor de resorbție activă. Activitatea osteoclastelor este inhibată, dar recrutarea și atașarea osteoclastelor nu sunt afectate. Osul format în perioada tratamentului cu alendronat este de calitate normală.

##### *Colecalciferol (vitamină D<sub>3</sub>)*

Vitamina D<sub>3</sub> este produsă în piele prin conversia 7-dehidrocolesterolului în vitamină D<sub>3</sub> de către radiațiile ultraviolete. În absența unei expuneri adecvate la lumina solară, vitamina D<sub>3</sub> este un factor nutritiv esențial. Vitamina D<sub>3</sub> este transformată în 25-hidroxivitamină D<sub>3</sub> și depozitată temporar la nivel hepatic. Conversia la nivel renal în forma activă de hormon care mobilizează calciul, 1,25-dihidroxivitamină D<sub>3</sub> (calcitriol), este reglată strict. Principala acțiune a

1,25-dihidroxitaminei D<sub>3</sub> este de a crește absorbția intestinală atât a calciului, cât și a fosfatului, precum și de a regla concentrația plasmatică a calciului, excreția renală a calciului și fosfatului, formarea osoasă și resorbția osoasă.

Vitamina D<sub>3</sub> este necesară pentru formarea normală a oaselor. Insuficiența vitaminei D apare când atât expunerea la lumina solară, cât și aportul dietetic sunt inadecvate. Insuficiența este asociată cu balanța negativă a calciului, pierdere de masă osoasă și risc crescut de fracturi scheletale. În cazurile severe, deficitul conduce la hiperparatiroidism secundar, hipofosfatemie, slăbirea musculaturii proximale și osteomalacie, ceea ce crește și mai mult riscul de căderi și fracturi la pacientele cu osteoporoză. Suplimentele de vitamină D reduc aceste riscuri și consecințele acestora.

Osteoporoza este definită prin densitatea minerală osoasă (DMO) a coloanei vertebrale sau a șoldului cu 2,50 deviații standard (DS) sub valoarea medie întâlnită la populația tânără normală sau prin antecedente de fractură pe os fragil, indiferent de valoarea DMO.

### Eficacitate și siguranță clinică

#### *Studiile cu FOSAVANCE*

Efectul dozei mai mici de FOSAVANCE (alendronat 70 mg/vitamină D<sub>3</sub> 2800 UI) asupra statusului vitaminei D a fost demonstrat într-un studiu multinațional, desfășurat pe durata a 15 săptămâni, în care au fost incluse 682 femei cu osteoporoză în post-menopauză (concentrații plasmatică ale 25-hidroxitaminei D la momentul inițial: medie, 56 nmol/l [22,30 ng/ml]; interval 22,50-225 nmol/l [9-90 ng/ml]). Pacientelor li s-a administrat concentrația mai mică (70 mg/2800 UI) a FOSAVANCE (n=350) sau FOSAMAX (alendronat) 70 mg (n=332) o dată pe săptămână; administrarea adițională a suplimentelor de vitamină D a fost interzisă. După 15 săptămâni de tratament, valorile medii ale concentrațiilor plasmatică ale 25-hidroxitaminei D au fost semnificativ mai mari (26%) în grupul FOSAVANCE (70 mg/2800 UI) (56 nmol/l [23 ng/ml]) față de cele ale grupului căruia i s-a administrat doar alendronat (46 nmol/l [18,20 ng/ml]). Procentul de paciente cu insuficiență a vitaminei D (concentrații plasmatică ale 25-hidroxitaminei D <37,50 nmol/l [<15 ng/ml]) a fost redus semnificativ cu 62,50% în cazul administrării FOSAVANCE (70 mg/2800 UI) față de doar alendronat (12% față de, respectiv, 32%), până în săptămâna a 15-a. Procentul de paciente cu deficit al vitaminei D (concentrații plasmatică ale 25-hidroxitaminei D <22,50 nmol/l [<9 ng/ml]) a fost redus semnificativ cu 92% în cazul administrării FOSAVANCE (70 mg/2800 UI) față de doar alendronat (1% față de, respectiv, 13%). În acest studiu, valorile medii ale concentrației plasmatică ale 25-hidroxitaminei D la pacientele cu insuficiență a vitaminei D la început (25-hidroxitaminei D, 22,50-37,50 nmol/l [9 la <15 ng/ml]) au crescut de la 30 nmol/l (12,10 ng/ml) la 40 nmol/l (15,90 ng/ml) în săptămâna a 15-a la grupul FOSAVANCE (70 mg/2800 UI) (n=75) și au scăzut de la 30 nmol/l (12,00 ng/ml) la început la 26 nmol/l (10,40 ng/ml) în săptămâna a 15-a la grupul căruia i s-a administrat doar alendronat (n=70). Nu au existat diferențe ale valorilor medii ale concentrațiilor plasmatică ale calciului, fosfatului sau ale concentrației calciului în urina din 24 ore între cele două grupuri de tratament.

Efectul administrării dozei mai mici de FOSAVANCE (alendronat 70 mg/vitamină D<sub>3</sub> 2800 UI) împreună cu 2800 UI vitamină D<sub>3</sub> administrată adițional, pentru un total de 5600 UI (cantitatea de vitamină D<sub>3</sub> în doza superioară de FOSAVANCE) o dată pe săptămână, a fost demonstrat într-o extensie de studiu, desfășurată pe durata a 24 săptămâni, în care au fost incluse 619 femei cu osteoporoză în post-menopauză. Pacientelor din grupul cu utilizare de vitamină D<sub>3</sub> în doză de 2800 UI li s-a administrat FOSAVANCE (70 mg/2800 UI) (n=299), iar pacientelor din grupul cu utilizare de vitamină D<sub>3</sub> în doză de 5600 UI li s-a administrat FOSAVANCE (70 mg/2800 UI) împreună cu o doză de 2800 UI vitamină D<sub>3</sub> administrată adițional (n=309) o dată pe săptămână; administrarea adițională a suplimentelor de vitamină D a fost permisă. După 24 săptămâni de tratament, valorile medii ale concentrațiilor plasmatică ale 25-hidroxitaminei D au fost semnificativ mai mari în grupul cu utilizare de vitamină D<sub>3</sub> în doză de 5600 UI (69 nmol/l [27,60 ng/ml]) față de cele ale grupului cu utilizare de vitamină D<sub>3</sub> în doză de 2800 UI (64 nmol/l [25,50 ng/ml]). Procentul de paciente cu insuficiență a vitaminei D a fost 5,40% în grupul cu utilizare de vitamină D<sub>3</sub> în doză de 2800 UI față de 3,20% în grupul cu utilizare de vitamină D<sub>3</sub> în doză de 5600 UI, până în săptămâna 24 a extensiei. Procentul de paciente cu deficit al vitaminei D a fost de 0,30% în grupul cu utilizare de vitamină D<sub>3</sub> în

doză de 2800 UI față de zero în grupul cu utilizare de vitamină D<sub>3</sub> în doză de 5600 UI. Nu au existat diferențe ale valorilor medii ale concentrațiilor plasmatice ale calciului, fosfatului sau ale concentrației calciului în urina din 24 ore între cele două grupuri de tratament. Procentul de pacienți cu hipercalcemie la sfârșitul celor 24 săptămâni ale extensiei nu a fost diferit din punct de vedere statistic între grupurile de tratament.

#### *Studiile cu alendronat*

Echivalența terapeutică a administrării alendronatului în doză de 70 mg o dată pe săptămână (n=519) și în doză de 10 mg pe zi (n=370) a fost demonstrată într-un studiu multicentric desfășurat pe durata unui an la femei în post-menopauză cu osteoporoză. Creșterile medii față de valorile inițiale ale DMO a coloanei vertebrale lombare la un an au fost 5,10% (IC 95%: 4,80, 5,40%) la grupul cărui i s-a administrat 70 mg o dată pe săptămână și 5,40% (IC 95%: 5,00, 5,80%) la grupul cărui i s-a administrat 10 mg pe zi. Creșterile medii ale DMO au fost de 2,30% și 2,90% la nivelul colului femural și 2,90% și 3,10% la nivelul întregului șold la grupurile cărora li s-au administrat 70 mg o dată pe săptămână și respectiv 10 mg pe zi. Cele două grupuri de tratament au fost, de asemenea, similare în ceea ce privește creșterile DMO ale altor zone scheletice.

Efectele alendronatului asupra masei osoase și incidenței fracturilor la femei în post-menopauză au fost examinate în două studii de eficacitate inițială cu design identic (n=994), precum și în studiul Fracture Intervention Trial (FIT: n=6459).

În studiile de eficacitate inițială, creșterile medii ale DMO observate în urma administrării dozei de 10 mg alendronat/zi comparativ cu placebo după trei ani de tratament au fost de 8,80%, 5,90% și 7,80% la nivelul coloanei vertebrale, colului femural și, respectiv, trohanterului. DMO a corpului ca întreg a crescut, de asemenea, semnificativ. A existat o scădere cu 48% (alendronat 3,20% față de placebo 6,20%) a proporției pacienților tratați cu alendronat care au suferit una sau mai multe fracturi vertebrale față de cele tratate cu placebo. În extinderea de doi ani a acestor studii, DMO a coloanei vertebrale și a trohanterului au continuat să crească, iar DMO a colului femural și a corpului ca întreg au fost menținute.

FIT a constatat în două studii cu control placebo în care a fost utilizat zilnic alendronat (5 mg pe zi timp de doi ani și 10 mg pe zi timp de unul sau doi ani suplimentari):

- FIT 1: Un studiu de trei ani care a inclus 2027 pacienți care au avut la început cel puțin o fractură vertebrală (tasare). În acest studiu, administrarea zilnică a alendronatului a redus incidența a  $\geq 1$  fractură vertebrală nouă cu 47% (alendronat 7,90% față de placebo 15,00%). În plus, a fost observată o reducere semnificativă statistic a incidenței fracturilor de șold (1,10% față de 2,20%, o reducere cu 51%).
- FIT 2: Un studiu de patru ani care a inclus 4432 pacienți cu masă osoasă diminuată, dar fără fractură vertebrală la început. În acest studiu, în analiza subgrupului de femei cu osteoporoză (37% din populația generală care corespunde definiției de mai sus a osteoporozei) a fost observată o diferență semnificativă a incidenței fracturilor de șold (alendronat 1,00% față de placebo 2,20%, o reducere cu 56%) și a incidenței de  $\geq 1$  fractură vertebrală (2,90% față de 5,80%, o reducere cu 50%).

#### *Rezultate ale testelor de laborator*

În studiile clinice, scăderile asimptomatice, ușoare și tranzitorii ale concentrațiilor plasmatice ale calciului și fosfatului au fost observate la aproximativ 18% și, respectiv, 10% dintre pacienții care au utilizat alendronat 10 mg/zi comparativ cu aproximativ 12% și, respectiv, 3% dintre cele cărora li s-a administrat placebo. Totuși, incidența scăderii concentrației plasmatice a calciului la  $< 8,0$  mg/dl (2,0 mmol/l) și a concentrației plasmatice a fosfatului la  $\leq 2,0$  mg/dl (0,65 mmol/l) au fost similare la ambele grupuri de tratament.

### Copii și adolescenți

Alendronatul sodic a fost studiat la un număr mic de pacienți cu osteogeneză imperfectă cu vârsta sub 18 ani. Rezultatele sunt insuficiente pentru a susține utilizarea alendronatului sodic la copii și adolescenți cu osteogeneză imperfectă.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Alendronat

#### *Absorbție*

Comparativ cu doza de referință administrată intravenos, biodisponibilitatea orală medie a alendronatului la femei a fost de 0,64% pentru dozele cuprinse între 5-70 mg atunci când a fost administrat după post alimentar pe durata nopții și cu două ore înainte de micul-dejun standardizat. Biodisponibilitatea a scăzut în mod similar la o valoare estimată de 0,46% și 0,39% atunci când alendronatul a fost administrat cu o oră sau o jumătate de oră înainte de micul-dejun standardizat. În studiile de osteoporoză, alendronatul a fost eficace atunci când a fost administrat cu cel puțin 30 minute înaintea primului consum din zi de alimente sau băuturi.

Alendronatul din cadrul asocierii conținute în comprimatul FOSAVANCE (70 mg/2800 UI) și comprimatul FOSAVANCE (70 mg/5600 UI) este bioechivalent cu cel din comprimatul care conține doar 70 mg alendronat.

Biodisponibilitatea a fost neglijabilă dacă alendronatul a fost administrat cu, sau cu până la două ore după, micul-dejun standardizat. Administrarea concomitentă a alendronatului cu cafea sau suc de portocale a redus biodisponibilitatea cu aproximativ 60%.

La subiecții sănătoși, prednisonul administrat oral (20 mg de trei ori pe zi timp de cinci zile) nu a determinat o modificare semnificativă clinic a biodisponibilității orale a alendronatului (o creștere medie cuprinsă între 20%-44%).

#### *Distribuție*

Studiile la șobolani arată că alendronatul se distribuie temporar la nivelul țesuturilor moi după administrarea intravenoasă a 1 mg/kg, dar este apoi redistribuit rapid la nivel osos sau excretat în urină. La om, volumul aparent de distribuție, exceptând cea osoasă, la starea de echilibru, este de cel puțin 28 litri. Concentrațiile plasmatice ale alendronatului după administrarea dozelor orale terapeutice sunt prea mici pentru decelare analitică (< 5 ng/ml). La om, procentul de legare de proteinele plasmatice este de aproximativ 78%.

#### *Metabolizare*

Nu există date conform cărora alendronatul este metabolizat la animale sau la om.

#### *Eliminare*

După administrarea intravenoasă a unei singure doze de [<sup>14</sup>C] alendronat, aproximativ 50% din radioactivitate a fost excretată în urină în decurs de 72 ore, iar în materiile fecale radioactivitatea a fost decelată în cantitate foarte mică sau absentă. După administrarea intravenoasă a unei singure doze de 10 mg, clearance-ul renal al alendronatului a fost de 71 ml/min, iar clearance-ul sistemic nu a depășit 200 ml/min. Concentrațiile plasmatice au scăzut cu peste 95% în decurs de șase ore după administrarea intravenoasă. La om, timpul de înjumătățire terminal este estimat la peste zece ani, ceea ce ilustrează eliberarea alendronatului de la nivelul scheletului. La șobolani, alendronatul nu este excretat prin intermediul sistemelor renale de transport al acizilor sau bazelor și, de aceea, nu se așteaptă să interfereze la om cu excreția prin intermediul acestor sisteme a altor medicamente.

### Colecalciferol

#### *Absorbție*

La subiecții adulți sănătoși (bărbați și femei), în urma administrării comprimatelor FOSAVANCE 70 mg/2800 UI după un post alimentar pe durata nopții și cu două ore înaintea mesei, valoarea medie a

ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ( $ASC_{0-120 \text{ ore}}$ ) a vitaminei D<sub>3</sub> (neajustată în funcție de valorile vitaminei D<sub>3</sub> endogene) a fost de 296,40 ng•oră/ml. Valoarea medie a concentrației plasmatice maxime ( $C_{\text{max}}$ ) a vitaminei D<sub>3</sub> a fost de 5,90 ng/ml, iar valoarea mediană a timpului de atingere a concentrației plasmatice maxime ( $T_{\text{max}}$ ) a fost de 12 ore. Biodisponibilitatea dozei de 2800 UI vitamină D<sub>3</sub> din FOSAVANCE este similară celei din forma farmaceutică care conține 2800 UI vitamină D<sub>3</sub> administrată singură.

La subiecții adulți sănătoși (bărbați și femei), în urma administrării FOSAVANCE 70 mg/5600 UI după un post alimentar pe durata nopții și cu două ore înaintea mesei, valoarea medie a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ( $ASC_{0-80 \text{ ore}}$ ) a vitaminei D<sub>3</sub> (neajustată în funcție de valorile vitaminei D<sub>3</sub> endogene) a fost de 490,20 ng•oră/ml. Valoarea medie a concentrației plasmatice maxime ( $C_{\text{max}}$ ) a vitaminei D<sub>3</sub> a fost de 12,20 ng/ml, iar valoarea mediană a timpului de atingere a concentrației plasmatice maxime ( $T_{\text{max}}$ ) a fost de 10,60 ore. Biodisponibilitatea dozei de 5600 UI vitamină D<sub>3</sub> din FOSAVANCE este similară celei din forma farmaceutică care conține 5600 UI vitamină D<sub>3</sub> administrată singură.

#### *Distribuție*

După absorbție, vitamina D<sub>3</sub> intră în sânge ca parte a chilomicronilor. Vitamina D<sub>3</sub> este distribuită rapid în cea mai mare parte la nivel hepatic unde este metabolizată la 25-hidroxivitamină D<sub>3</sub>, principala formă de depozit. Cantități mai mici sunt distribuite la nivelul țesutului adipos și țesutului muscular și depozitate aici sub formă de vitamină D<sub>3</sub> de unde sunt eliberate ulterior în circulație. Vitamina D<sub>3</sub> circulantă este legată de proteina de legare a vitaminei D.

#### *Metabolizare*

Vitamina D<sub>3</sub> este metabolizată rapid prin hidroxilare hepatică la 25-hidroxivitamină D<sub>3</sub> și apoi metabolizată la nivel renal la 1,25-dihidroxivitamină D<sub>3</sub>, care reprezintă forma activă biologic. Alte hidroxilări au loc ulterior, înainte de eliminare. Un mic procent de vitamină D<sub>3</sub> suferă glucuronidare înainte de eliminare.

#### *Eliminare*

Atunci când vitamina D<sub>3</sub> radioactivă a fost administrată la subiecți sănătoși, valoarea medie a excreției urinare a radioactivității după 48 ore a fost de 2,40%, iar valoarea medie a radioactivității din materiile fecale după 4 zile a fost de 4,90%. În ambele cazuri, radioactivitatea excretată a fost aproape exclusiv sub formă de metaboliți direcți ai medicamentului inițial. Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică a vitaminei D<sub>3</sub> după administrarea orală a unei doze de FOSAVANCE (70 mg/2800 UI) este de aproximativ 24 ore.

#### *Insuficiență renală*

Studiile preclinice arată că alendronatul care nu este depozitat la nivel osos este excretat rapid în urină. Nu au fost descoperite dovezi ale saturării captării osoase după administrarea cronică la animale a dozelor intravenoase cumulative de până la 35 mg/kg. Deși nu sunt disponibile informații clinice, este probabil ca, la fel ca la animale, eliminarea alendronatului pe cale renală să fie redusă la pacienții cu insuficiență renală. De aceea, poate fi așteptată o acumulare oarecum mai mare a alendronatului la nivel osos la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu au fost efectuate studii non-clinice cu asocierea dintre alendronat și colecalciferol.

#### Alendronat

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogenetic. Studiile la șobolani au arătat că tratamentul cu alendronat în perioada de gestație a fost asociat cu distocie la femele în timpul nașterii care a fost determinată de către hipocalcemie. În studii, șobolanii cărora li s-au administrat doze mari au prezentat o incidență crescută a osificării fetale incomplete. Nu este cunoscută relevanța la om.

### Colecalciferol

În studiile la animale a fost observată toxicitatea asupra funcției de reproducere la doze cu mult mai mari decât dozele terapeutice utilizate la om.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Celuloză microcristalină (E460)

Lactoză anhidră

Trigliceride cu lanț mediu

Gelatină

Croscarmeloză sodică

Zahăr

Dioxid de siliciu coloidal

Stearat de magneziu (E572)

Butilhidroxitoluen (E321)

Amidon de porumb modificat

Silicat de sodiu și de aluminiu (E554)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

18 luni.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în blisterul original pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

FOSAVANCE 70 mg/2800 UI comprimate

Blistere din aluminiu/aluminiu în cutie de carton care conține 2, 4, 6 sau 12 comprimate.

FOSAVANCE 70 mg/5600 UI comprimate

Blistere din aluminiu/aluminiu în cutie de carton care conține 2, 4 sau 12 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

N.V. Organon

Kloosterstraat 6

5349 AB Oss

Olanda

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### FOSAVANCE 70 mg/2800 UI comprimate

EU/1/05/310/001 – 2 comprimate

EU/1/05/310/002 – 4 comprimate

EU/1/05/310/003 – 6 comprimate

EU/1/05/310/004 – 12 comprimate

### FOSAVANCE 70 mg/5600 UI comprimate

EU/1/05/310/006 – 2 comprimate

EU/1/05/310/007 – 4 comprimate

EU/1/05/310/008 – 12 comprimate

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 24 august 2005

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 aprilie 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**



#### **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
2031 BN, Haarlem  
Olanda

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

Vianex S.A.  
15<sup>th</sup> Km Marathonos Avenue  
Pallini 153 51, Grecia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

#### **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

#### **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

#### **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
CUTIE PENTRU FOSAVANCE 70 mg/2800 UI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

FOSAVANCE 70 mg/2800 UI comprimate  
acid alendronic/colecalciferol

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține 70 mg acid alendronic (sub formă de sodiu trihidrat) și 70 micrograme (2800 UI) colecalciferol (vitamină D<sub>3</sub>).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

De asemenea conține: lactoză și zahăr. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

2 comprimate  
4 comprimate  
6 comprimate  
12 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
O dată pe săptămână.  
Pentru administrare orală.

**Utilizați un comprimat o dată pe săptămână.**

Marcați ziua din săptămână care se potrivește cel mai bine programului dumneavoastră:

LU  
MA  
MI  
JO  
VI  
SB  
DU

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în blisterul original pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Olanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

FOSAVANCE  
70 mg  
2800 UI

<b>17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL</b>
---

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

<b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b>
---

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PENTRU FOSAVANCE 70 mg/2800 UI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

FOSAVANCE 70 mg/2800 UI comprimate  
acid alendronic/colecalciferol

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Organon

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
CUTIE PENTRU FOSAVANCE 70 mg/5600 UI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

FOSAVANCE 70 mg/5600 UI comprimate  
acid alendronic/colecalciferol

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține 70 mg acid alendronic (sub formă de sodiu trihidrat) și 140 micrograme (5600 UI) colecalciferol (vitamină D<sub>3</sub>).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

De asemenea conține: lactoză și zahăr. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

2 comprimate  
4 comprimate  
12 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
O dată pe săptămână.  
Pentru administrare orală.

**Utilizați un comprimat o dată pe săptămână.**

Marcați ziua din săptămână care se potrivește cel mai bine programului dumneavoastră:

LU  
MA  
MI  
JO  
VI  
SB  
DU

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.



**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în blisterul original pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Olanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

FOSAVANCE  
70 mg  
5600 UI

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

<b>18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE</b>
---

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER PENTRU FOSAVANCE 70 mg/5600 UI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

FOSAVANCE 70 mg/5600 UI comprimate  
acid alendronic/colecalciferol

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Organon

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ ÎN INTERIORUL AMBALAJULUI SECUNDAR (CUTIE)**

**Card de instrucțiuni**

**Informații importante**

**Cum să utilizați FOSAVANCE comprimate**

- 1. Utilizați un comprimat o dată pe săptămână.**
- 2. Alegeți o zi a săptămânii care se potrivește cel mai bine programului dumneavoastră.** După ce vă treziți în dimineața zilei alese și înainte de a mânca, a bea sau a lua alte medicamente, înghițiți (nu sfărâmați și nu mestecați comprimatul și nu-l lăsați să se dizolve în gură) un comprimat **FOSAVANCE** cu un pahar plin cu apă (nu apă minerală).
- 3. Continuați activitățile matinale.** Puteți sta în șezut, în picioare sau puteți merge - trebuie doar să rămâneți în poziție verticală. Nu stați în poziție culcată, nu mâncați, nu beți sau nu utilizați alte medicamente timp de cel puțin 30 minute. Nu stați în poziție culcată decât după prima masă a zilei.
- 4. Țineți minte, utilizați FOSAVANCE o dată pe săptămână, în aceeași zi, atât timp cât medicul dumneavoastră vi-l prescrie.**

**Dacă omiteți o doză,** utilizați un comprimat **FOSAVANCE** în dimineața zilei după ce v-ați amintit. *Nu utilizați două comprimate în aceeași zi.* Reveniți la administrarea o dată pe săptămână, așa cum ați stabilit inițial, în ziua aleasă de către dumneavoastră.

Prospectul conține informații suplimentare importante despre cum să utilizați **FOSAVANCE**. Vă rugăm să-l citiți cu atenție.

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru utilizator**

**FOSAVANCE 70 mg/2800 UI comprimate**

**FOSAVANCE 70 mg/5600 UI comprimate**

acid alendronic/colecalciferol

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Înainte de a lua acest medicament, este deosebit de important să înțelegeți informațiile prezentate la pct. 3.

### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este FOSAVANCE și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați FOSAVANCE
3. Cum să utilizați FOSAVANCE
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează FOSAVANCE
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### **1. Ce este FOSAVANCE și pentru ce se utilizează**

#### **Ce este FOSAVANCE?**

FOSAVANCE este un comprimat care conține două substanțe active, acid alendronic (denumit frecvent alendronat) și colecalciferol cunoscut sub denumirea de vitamină D<sub>3</sub>.

#### **Ce este alendronatul?**

Alendronatul aparține unui grup de medicamente non-hormonale numite bifosfonați. Alendronatul previne pierderea de masă osoasă ce apare la femei după ce au ajuns la menopauză și ajută la reconstrucția osoasă. El reduce riscul fracturilor de coloană vertebrală și șold.

#### **Ce este vitamina D?**

Vitamina D este un factor nutritiv esențial, necesar pentru absorbția calciului și sănătatea oaselor. Organismul poate absorbi în mod adecvat calciul din alimente doar dacă dispune de suficientă vitamină D. Foarte puține alimente conțin vitamină D. Sursa principală o reprezintă expunerea în timpul verii la lumina soarelui, ceea ce determină producerea de vitamină D la nivelul pielii noastre. Pe măsură ce îmbătrânim, pielea noastră produce mai puțină vitamină D. Prea puțină vitamină D poate duce la pierderea de masă osoasă și osteoporoză. Deficitul sever de vitamină D poate determina slăbiciune musculară și poate duce la căderi și un risc mai mare al fracturilor.

#### **Pentru ce se utilizează FOSAVANCE?**

Medicul dumneavoastră v-a prescris FOSAVANCE pentru tratamentul osteoporozei și pentru că aveți risc de insuficiență a vitaminei D. Acesta reduce riscul fracturilor coloanei vertebrale sau ale șoldului la femeile aflate în perioada de menopauză.

#### **Ce este osteoporoza?**

Osteoporoza reprezintă subțierea și diminuarea rezistenței oaselor. Ea este frecventă la femei, după menopauză. La menopauză, ovarele încetează să mai producă hormonul feminin, estrogenul, care ajută la păstrarea sănătății scheletului femeii. Ca rezultat, apare pierderea de masă osoasă și oasele devin

mai puțin rezistente. Cu cât femeia ajunge mai repede la menopauză, cu atât este mai mare riscul osteoporozei.

La început, osteoporoza poate să nu aibă simptome. Totuși, dacă este lăsată netratată, poate determina apariția fracturilor osoase. Deși, de obicei sunt dureroase, fracturile oaselor coloanei vertebrale pot să treacă neobservate până când determină scădere în înălțime. Fracturile osoase pot să apară în timpul unor activități normale, de zi cu zi, cum ar fi ridicatul sau în urma unor traumatisme minore care nu ar determina ruperea osului normal. Fracturile osoase apar, de obicei, la nivelul șoldului, coloanei vertebrale sau încheieturii mâinii și pot duce nu doar la apariția durerii, ci și a unor probleme considerabile, cum ar fi încovoierea spatelui („cocoașa femeii în vârstă”) și pierderea mobilității.

### **Cum poate fi tratată osteoporoza?**

Pe lângă tratamentul dumneavoastră cu FOSAVANCE, medicul dumneavoastră vă poate sugera să vă modificați modul de viață pentru a vă ameliora condiția, cum ar fi:

*Oprirea fumatului* Fumatul pare a crește rata de pierdere a masei dumneavoastră osoase și, de aceea, poate crește riscul dumneavoastră de fracturi osoase.

*Exerciții fizice* La fel ca mușchii, oasele necesită exercițiu fizic pentru a rămâne rezistente și sănătoase. Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a începe orice program de exerciții fizice.

*Păstrarea unei diete echilibrate* Medicul dumneavoastră vă poate da sfaturi în legătură cu dieta dumneavoastră sau dacă trebuie să utilizați vreun supliment nutritiv.

## **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați FOSAVANCE**

### **Nu utilizați FOSAVANCE**

- dacă sunteți alergică la acid alendronic, colecalciferol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6),
- dacă aveți anumite probleme ale esofagului (esofag – parte a tubului digestiv situată între gură și stomac), cum ar fi îngustarea acestuia sau dificultate la înghițire,
- dacă nu puteți să stați în picioare sau în șezut timp de cel puțin 30 minute,
- dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți concentrație scăzută a calciului în sânge.

Dacă credeți că vă aflați în oricare dintre situațiile menționate mai sus, nu utilizați comprimatele. Discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră și urmați sfatul pe care vi l-a dat.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați FOSAVANCE, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- aveți probleme ale rinichilor,
- aveți sau ați avut recent orice problemă la înghițire sau digestivă,
- medicul dumneavoastră v-a stabilit diagnosticul de esofag Barrett (o afecțiune asociată cu modificări ale celulelor care căptușesc esofagul inferior),
- vi s-a spus că aveți probleme cu absorbția mineralelor la nivelul stomacului sau intestinului (sindrom de malabsorbție),
- aveți o stare de sănătate precară a danturii, prezentați afecțiuni la nivelul gingiei, aveți planificată o extracție dentară sau nu vi se efectuează o supraveghere dentară de rutină,
- aveți cancer,
- sunteți sub tratament chimioterapic sau radioterapie,
- luați inhibitori ai angiogenezei (cum sunt bevacizumabul sau talidomida), care sunt utilizați în tratamentul cancerului,
- luați corticosteroizi (cum sunt prednisonul sau dexametazona), care sunt utilizați în tratamentul unor afecțiuni, cum sunt astmul bronșic, poliartrita reumatoidă și alergiile severe,

- sunteți sau ați fost fumătoare (deoarece aceasta poate crește riscul de apariție a problemelor dentare).

Este posibil să fiți sfătuită să efectuați un control stomatologic înainte de începerea tratamentului cu FOSAVANCE.

Este important să mențineți o bună igienă orală în timpul tratamentului cu FOSAVANCE. Trebuie să efectuați controale stomatologice de rutină pe toată durata tratamentului dumneavoastră și trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră sau dentistului dacă aveți orice problemă la nivelul gurii sau dinților, cum este pierderea dinților, durerea sau umflarea.

Iritația, inflamația sau ulcerarea esofagului (esofag – parte a tubului digestiv situată între gură și stomac), adeseori însoțite de simptome precum durerea în piept, arsuri la stomac, dificultate sau durere la înghițire, pot să apară, mai ales dacă paciențele nu beau un pahar plin cu apă și/sau dacă se întind în poziție culcat după mai puțin de 30 minute după ce au luat FOSAVANCE. Aceste reacții adverse se pot agrava dacă paciențele continuă să ia FOSAVANCE după apariția acestor simptome.

### **Copii și adolescenți**

FOSAVANCE nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

### **FOSAVANCE împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Este posibil ca suplimentele de calciu, antiacidele și unele medicamente orale să interfereze cu absorbția FOSAVANCE dacă sunt luate în același timp. De aceea, este important să urmați recomandările de la pct. 3 și să așteptați cel puțin 30 minute înainte de administrarea oricăror alte medicamente sau suplimente orale.

Unele medicamente pentru tratamentul reumatismului sau al durerii pe termen lung denumite antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (cum sunt acid acetilsalicilic sau ibuprofen) ar putea determina probleme la nivelul stomacului. Prin urmare, se recomandă precauție la administrarea acestor medicamente în același timp cu FOSAVANCE.

Este posibil ca anumite medicamente sau aditivi alimentari să împiedice ajungerea vitaminei D din FOSAVANCE în corpul dumneavoastră, inclusiv înlocuitorii sintetici ai grăsimilor, uleiurile minerale, medicamentele pentru scăderea în greutate, orlistatul și medicamentele care scad colesterolul, colestiramina și colestipolul. Medicamentele pentru crizele convulsive (convulsii) (cum sunt fenitoină sau fenobarbital) pot scădea eficacitatea vitaminei D. În plus, suplimentele de vitamina D pot fi avute în vedere pe baze individuale.

### **FOSAVANCE împreună cu alimente și băuturi**

Este posibil ca alimentele și băuturile (inclusiv apa minerală) să diminueze eficacitatea FOSAVANCE dacă acesta este luat concomitent. De aceea, este important să urmați recomandările de la pct. 3. Trebuie să așteptați cel puțin 30 minute înainte de a consuma orice fel de alimente sau băuturi, exceptând apa.

### **Sarcina și alăptarea**

FOSAVANCE este recomandat a fi utilizat doar de către femeile în postmenopauză. Nu trebuie să luați FOSAVANCE dacă sunteți sau credeți că ați putea fi gravidă sau dacă alăptați.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

La utilizarea FOSAVANCE au fost raportate reacții adverse (de exemplu vedere încețoșată, amețeli și durere severă la nivelul oaselor, mușchilor sau articulațiilor) care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4). Dacă prezentați oricare dintre aceste reacții adverse, nu conduceți până când nu vă simțiți mai bine.



**FOSAVANCE conține lactoză și zahăr.**

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

**FOSAVANCE conține sodiu.**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

**3. Cum să utilizați FOSAVANCE**

Utilizați întotdeauna FOSAVANCE exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

**Utilizați un comprimat FOSAVANCE o dată pe săptămână.**

Urmați cu atenție aceste instrucțiuni.

- 1) Alegeți ziua din săptămână care se potrivește cel mai bine programului dumneavoastră. În fiecare săptămână, utilizați un comprimat FOSAVANCE în ziua aleasă de către dumneavoastră.

Este foarte important să urmați instrucțiunile de la punctele 2), 3), 4) și 5) pentru a facilita ajungerea rapidă a comprimatului FOSAVANCE în stomac și pentru a ajuta la reducerea riscului ca acesta să vă irite esofagul (esofag – parte a tubului digestiv care face legătura între gură și stomac).

- 2) După ce v-ați trezit de dimineață și înainte de a consuma alimente sau băuturi sau de a lua alte medicamente, înghițiți comprimatul de FOSAVANCE întreg, cu un pahar plin cu apă (nu apă minerală) (nu mai puțin de 200 ml), astfel încât FOSAVANCE să fie absorbit în mod adecvat.
  - Nu utilizați cu apă minerală (plată sau carbogazoasă).
  - Nu utilizați cu cafea sau ceai.
  - Nu utilizați cu suc sau lapte.

Nu sfărâmați și nu mestecați comprimatul și nu-l lăsați să se dizolve în gură din cauza posibilității de apariție a ulcerărilor la nivelul gurii.

- 3) Nu vă așezați în poziție culcată – stați în poziție verticală (în șezut, în picioare sau în mers) – timp de cel puțin 30 minute după ce ați înghițit comprimatul. Nu vă așezați în poziție culcată decât după prima masă a zilei.
- 4) Nu utilizați FOSAVANCE înainte de culcare sau dimineața înainte de ridicarea din pat.
- 5) Dacă observați apariția dificultății sau durerii la înghițire, durerii în piept sau apariția ori înrăutățirea arsurilor la stomac, nu mai utilizați FOSAVANCE și adresați-vă medicului dumneavoastră.
- 6) După ce ați înghițit comprimatul FOSAVANCE, așteptați cel puțin 30 minute înaintea primului consum de alimente sau băuturi sau de prima administrare a altor medicamente din zi, inclusiv antiacide, suplimente de calciu și vitamine. FOSAVANCE este eficace doar atunci când este luat pe stomacul gol.

**Dacă utilizați mai mult FOSAVANCE decât trebuie**

Dacă utilizați din greșeală mai multe comprimate, beți un pahar plin cu lapte și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Nu vă provocați vărsături și nu vă așezați în poziție culcată.

### **Dacă uitați să utilizați FOSAVANCE**

Dacă omiteți o doză, utilizați un comprimat dimineața după ce v-ați amintit. *Nu utilizați două comprimate în aceeași zi.* Reveniți la administrarea o dată pe săptămână, așa cum ați stabilit inițial, în ziua aleasă de către dumneavoastră.

### **Dacă încetați să utilizați FOSAVANCE**

Este important să luați FOSAVANCE atât timp cât medicul dumneavoastră v-a prescris medicamentul. Din moment ce nu se cunoaște cât timp trebuie să luați FOSAVANCE, trebuie să discutați periodic cu medicul dumneavoastră necesitatea de a continua tratamentul cu acest medicament, pentru a determina dacă FOSAVANCE este încă potrivit pentru dumneavoastră.

Un card de instrucțiuni este inclus în cutia pentru FOSAVANCE. Acesta conține informații importante, amintindu-vă cum să luați corect FOSAVANCE.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Mergeți imediat la medicul dumneavoastră** dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse, care pot fi grave și pentru care este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență: Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- arsuri la stomac; dificultate la înghițire; durere la înghițire; ulceratie esofagiană (esofag - parte a tubului digestiv situată între gură și stomac) care poate determina durere în piept, arsuri la stomac sau dificultate sau durere la înghițire.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- reacții alergice cum ar fi urticaria; umflarea feței, buzelor, limbii și/sau faringelui, care pot determina dificultăți la respirație sau la înghițire; reacții severe la nivelul pielii,
- durere la nivelul gurii și/sau a maxilarului, umflare sau sensibilitate la atingere în interiorul gurii, amorțeală sau o senzație de greutate la nivelul maxilarului, sau mobilizarea unui dinte. Acestea pot fi semne de distrugere a osului la nivelul maxilarului (osteonecroză), în general asociate cu întârzierea vindecării și infecția, apărute de obicei după extracția unui dinte. Adresați-vă medicului dumneavoastră și dentistului dacă prezentați astfel de simptome,
- rareori poate să apară fractura neobișnuită la nivelul femurului, în special la pacienții care urmează un tratament de lungă durată pentru osteoporoză. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă prezentați durere, slăbiciune sau disconfort la nivelul coapsei, șoldului sau la nivel inghinal, deoarece acest lucru poate fi un semn precoce al unei posibile fracturi de femur,
- durere la nivelul oaselor, mușchilor și/sau articulațiilor care este severă.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- fractură neobișnuită în alte locuri decât la nivelul femurului.

### **Alte reacții adverse includ**

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- durere la nivelul oaselor, mușchilor și/sau articulațiilor care este uneori severă.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- umflare la nivelul articulațiilor,
- durere abdominală; senzație de disconfort la nivelul stomacului sau eructații după masă; constipație; senzație de plenitudine la nivelul stomacului; diaree; meteorism abdominal,
- căderea părului; senzație de mâncărime,

- durere de cap; amețeli,
- oboseală; umflarea mâinilor și picioarelor.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- greață; vărsături,
- iritația sau inflamația esofagului (esofag – parte a tubului digestiv situată între gură și stomac) sau a stomacului,
- scaun de culoare neagră sau cu aspect de păcură,
- vedere încețoșată, durere sau înroșire a ochiului,
- erupție cutanată tranzitorie; înroșirea pielii,
- simptome tranzitorii asemănătoare celor de gripă, cum ar fi dureri musculare, senzație generală de rău asociată uneori cu febră, de obicei la începutul tratamentului,
- tulburări ale gustului.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- simptome ale concentrației scăzute a calciului în sânge inclusiv crampe sau spasme musculare și/sau senzație de furnicături la nivelul degetelor sau în jurul gurii,
- ulcere gastrice sau peptice (uneori severe sau cu sângerare),
- îngustarea esofagului (esofag – parte a tubului digestiv situată între gură și stomac),
- erupție cutanată tranzitorie agravată de către lumina solară,
- ulcere la nivelul gurii.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane):

- discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți durere la nivelul urechii, secreție din ureche și/sau infecție a urechii. Acestea ar putea fi semne ale deteriorării oaselor de la nivelul urechii.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează FOSAVANCE**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în blisterul original pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține FOSAVANCE**

Substanțele active sunt acidul alendronic și colecalciferolul (vitamina D<sub>3</sub>). Fiecare comprimat FOSAVANCE 70 mg/2800 UI conține 70 mg acid alendronic (sub formă de sodiu trihidrat) și 70 micrograme (2800 UI) colecalciferol (vitamină D<sub>3</sub>). Fiecare comprimat FOSAVANCE 70 mg/5600 UI conține 70 mg acid alendronic (sub formă de sodiu trihidrat) și 140 micrograme (5600 UI) colecalciferol (vitamină D<sub>3</sub>).

Celelalte componente sunt celuloză microcristalină (E460), lactoză anhidră (vezi pct. 2), trigliceride cu lanț mediu, gelatină, croscarmeloză sodică, zahăr (vezi pct. 2), dioxid de siliciu coloidal, stearat de magneziu (E572), butilhidroxitoluen (E321), amidon de porumb modificat și silicat de sodiu și de aluminiu (E554).

### **Cum arată FOSAVANCE și conținutul ambalajului**

Comprimatele FOSAVANCE 70 mg/2800 UI sunt disponibile sub formă modificată, asemănătoare unei capsule, de culoare albă sau aproape albă, marcate pe o parte cu conturul imaginii unui os și cu „710” pe cealaltă. Comprimatele FOSAVANCE 70 mg/2800 UI sunt disponibile în ambalaje conținând 2, 4, 6 sau 12 comprimate.

Comprimatele FOSAVANCE 70 mg/5600 UI sunt disponibile sub formă modificată, asemănătoare unui dreptunghi, de culoare albă sau aproape albă, marcate pe o parte cu conturul imaginii unui os și cu „270” pe cealaltă. Comprimatele FOSAVANCE 70 mg/5600 UI sunt disponibile în ambalaje conținând 2, 4 sau 12 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Olanda

#### **Fabricantul**

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

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

Vianex S.A.  
15<sup>th</sup> Km Marathonos Avenue  
Pallini 153 51, Grecia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

#### **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

**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

**Malta**

Organon Pharma B.V., Cyprus branch  
Tel: +356 2277 8116  
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

**Acest prospect a fost revizuit în <{LL/AAAA}>**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.