

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FOSAVANCE compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene acido alendronico 70 mg come alendronato sodico triidrato 91,37 mg e colecalciferolo (vitamina D₃) 70 microgrammi (2800 UI).

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale in pazienti a rischio di insufficienza di vitamina D. FOSAVANCE riduce il rischio di fratture vertebrali e dell'anca.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio raccomandato è di una compressa da 70 mg/70 microgrammi in monosomministrazione settimanale.

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

Per ottenere un adeguato assorbimento dell'alendronato:

FOSAVANCE deve essere assunto solo con acqua semplice (**non** acqua minerale) almeno 30 minuti prima di qualsiasi alimento, bevanda o farmaco (inclusi antiacidi, integratori di calcio e vitamine) della giornata. E' probabile che altre bevande (inclusa l'acqua minerale), alimenti ed alcuni farmaci riducano l'assorbimento di alendronato (vedere paragrafo 4.5).

Le seguenti istruzioni devono essere seguite con rigore 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 non deve masticare o sciogliere in bocca la compressa, a causa del rischio potenziale che si verificano ulcerazioni orofaringee.
- Il paziente non deve distendersi fintanto che non abbia mangiato qualcosa, il che deve avvenire almeno 30 minuti dopo l'assunzione della compressa.

- Il paziente non deve distendersi per almeno 30 minuti dopo aver assunto FOSAVANCE.
- FOSAVANCE non deve essere assunto al momento di coricarsi o prima di alzarsi dal letto all'inizio della giornata.

I pazienti devono assumere integratori di calcio se l'introito dietetico 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. L'equivalenza dell'assunzione di 2800 UI di vitamina D₃ in monosomministrazione settimanale e di 400 UI di vitamina D in monosomministrazione giornaliera non è stata studiata.

Uso negli anziani:

Negli studi clinici non è stata dimostrata nessuna differenza legata all'età nei profili di efficacia o di sicurezza dell'alendronato. Non è pertanto necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani.

Uso in caso di alterazione della funzione renale:

Non è necessario aggiustare il dosaggio nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare (VFG) maggiore di 35 ml/min. FOSAVANCE non è raccomandato in pazienti con funzione renale compromessa quando la VFG è minore di 35 ml/min, in quanto non vi sono esperienze in proposito.

Uso nei bambini e negli adolescenti:

FOSAVANCE non è stato studiato nei bambini e negli adolescenti e non deve essere loro somministrato.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- 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 opportune precauzioni d'impiego

Alendronato

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 in trattamento con alendronato sono state riportate reazioni a carico dell'esofago (alcune gravi 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 ad un medico nel caso si verificano sintomi di irritazione esofagea quali disfagia, odinofagia, dolore retrosternale, insorgenza o peggioramento di pirosi (vedere paragrafo 4.8).

Il rischio di reazioni avverse gravi 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. E' 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 gravi ed associati a complicanze. Non può essere esclusa una correlazione causale con il farmaco (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti trattati con bisfosfonati sono stati riportati dolori ossei, articolari e/o muscolari. Nella esperienza post-marketing questi sintomi sono stati raramente gravi 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 farmaco o di un altro bisfosfonato, un sottogruppo di pazienti è andato incontro ad una ricaduta dei sintomi.

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

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

Si devono considerare 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 una carenza di vitamina D e ipoparatiroidismo) devono essere trattati adeguatamente prima di iniziare la terapia con FOSAVANCE. 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 dei fosfati. Tali diminuzioni sono usualmente limitate ed asintomatiche. Vi sono state tuttavia rare segnalazioni di ipocalcemia sintomatica, occasionalmente gravi 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 D₃ può aumentare l'entità della ipercalcemia e/o ipercalciuria in caso di somministrazione a pazienti affetti da patologie associate con 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 D₃.

Eccipienti

Questo farmaco 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 farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Alendronato

E' probabile che cibo e bevande (inclusa l'acqua minerale), integratori di calcio, antiacidi e altri farmaci 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 farmaco (vedere i paragrafi 4.2 e 5.2).

Non si prevedono altre interazioni farmacologiche di rilevanza clinica. Negli studi clinici, ad alcuni pazienti sono stati somministrati estrogeni (intravaginali, transdermici o orali) durante il trattamento con l'alendronato. Non sono state identificate reazioni avverse attribuibili all'uso degli estrogeni durante il trattamento con l'alendronato.

Sebbene non siano stati condotti studi specifici di interazione, negli studi clinici l'alendronato è stato usato con una vasta gamma di farmaci comunemente prescritti senza dare luogo ad interazioni di rilevanza clinica.

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 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.

Non vi sono dati adeguati sull'uso di FOSAVANCE in donne in gravidanza. Gli studi su animali con alendronato non indicano diretti effetti dannosi sulla gravidanza, lo sviluppo embrio/fetale o lo sviluppo postnatale. L'alendronato ha causato distocia dovuta all'ipocalcemia nei ratti in gravidanza (vedere paragrafo 5.3). In studi su animali sono state osservate ipercalcemia e tossicità riproduttiva con alti dosaggi di vitamina D (vedere paragrafo 5.3).

Non è noto se l'alendronato viene escreto nel latte umano. Il colecalciferolo ed alcuni dei suoi metaboliti attivi passano nel latte materno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non sono stati eseguiti studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso delle macchine,

Non vi sono informazioni tali da indicare che FOSAVANCE influisca sulla capacità dei pazienti di guidare o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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

Con FOSAVANCE non è stata identificata alcuna nuova reazione avversa.

[Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comuni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Rari ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$), Molto rari ($< 1/10,000$ inclusi casi isolati)]

Alterazioni del sistema immunitario

Rari: reazioni di ipersensibilità inclusi orticaria ed angioedema

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

Rari: ipocalcemia sintomatica, spesso in associazione a condizioni predisponenti (vedere paragrafo 4.4)

Alterazioni del sistema nervoso

Comuni: cefalea

Disturbi oculari

Rari: uveite, sclerite, episclerite

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

Comuni: dolore addominale, dispepsia, stipsi, diarrea, flatulenza, ulcera esofagea*, disfagia*, distensione addominale, rigurgito acido

Non comuni: nausea, vomito, gastrite, esofagite*, erosioni esofagee*, melena

Rari: stenosi esofagea*, ulcerazione orofaringea*, SUP (Sanguinamento, Ulcere, Perforazione) del tratto gastrointestinale superiore (vedere paragrafo 4.4); osteonecrosi localizzata della mandibola e/o della mascella, generalmente associata con estrazione dentale e/o infezione locale, spesso con ritardo della guarigione

*Vedere i paragrafi 4.2 e 4.4

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: rash, prurito, eritema

Rare: rash con fotosensibilità

Molto rari e casi isolati: casi isolati di reazioni cutanee gravi inclusa la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica

Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e osseo

Comuni: dolore muscoloscheletrico (osseo, muscolare o articolare)

Rari: grave dolore muscoloscheletrico (osseo, muscolare o articolare) (vedere paragrafo 4.4)

Alterazioni generali e condizioni del sito di somministrazione

Rari: sintomi transitori come da risposta della fase acuta (mialgia, malessere e raramente febbre), tipicamente associati all'inizio del trattamento.

Dati di laboratorio

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

4.9 Sovradosaggio

Alendronato

L'ipocalcemia, l'ipofosfemia 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.

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 un dosaggio inferiore a 10.000 UI/die. In uno studio clinico su persone adulte sane un dosaggio giornaliero di 4000 UI di vitamina D₃ per un periodo fino a cinque mesi non è stato associato a ipercalcemia o ipercalcemia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: farmaci per il trattamento dell'osteoporosi [pending].
Codice ATC: M05XX [pending]

FOSAVANCE è un farmaco di associazione in compressa contenente i due principi attivi sodio alendronato triidrato e colecalciferolo (vitamina D₃).

Alendronato

Alendronato sodico è un bisfosfonato che agisce come un 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 D₃)

La vitamina D₃ viene prodotta nella cute attraverso la conversione del 7-deidrocolesterolo a vitamina D₃ dalla luce ultravioletta. In assenza di una adeguata esposizione alla luce solare, la vitamina D₃ è un elemento nutritivo essenziale. La vitamina D₃ viene convertita a 25-idrossivitamina D₃ nel fegato ed immagazzinata per i bisogni dell'organismo. La conversione nel rene ad 1,25-diidrossivitamina D₃ (calcitriolo), la forma attiva dell'ormone che mobilizza il calcio, è sottoposta a stretta regolazione. L'attività principale della 1,25-diidrossivitamina D₃ è quella di aumentare l'assorbimento sia del calcio che del fosfato a livello intestinale e di regolare il calcio sierico, l'escrezione del calcio e del fosfato renale, la formazione dell'osso ed il riassorbimento osseo.

La vitamina D₃ 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 con un bilancio negativo del calcio, perdita ossea, ed aumentato rischio di frattura scheletrica. In casi gravi, 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.

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 patologica, indipendentemente dalla DMO.

Studio su FOSAVANCE

L'effetto di FOSAVANCE sui parametri relativi alla vitamina D è stato dimostrato in uno studio multinazionale di 15 settimane che ha arruolato 682 donne in post-menopausa affette da osteoporosi (25-idrossivitamina D sierica al basale: media 56 nmol/l [22,3 ng/ml]; range 22,5-225 nmol/l [9-90 ng/ml]).

Le pazienti sono state trattate con FOSAVANCE (alendronato 70 mg/vitamina D₃ 2800 UI) (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 (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 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 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 (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.

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 % 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 sono risultati simili anche riguardo agli incrementi di DMO in altri distretti ossei.

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

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

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

- FIT 1: uno studio a tre anni su 2.027 pazienti con almeno una frattura vertebrale (da compressione) al basale. In questo studio, l'assunzione giornaliera di alendronato ha ridotto l'incidenza di ≥ 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 %).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Alendronato

Assorbimento

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

L'alendronato contenuto nella compressa di associazione di FOSAVANCE è bioequivalente a una compressa di alendronato 70 mg.

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

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

In seguito a una dose endovenosa singola di alendronato marcato con ¹⁴C, 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 farmaci.

Colecalciferolo

Assorbimento

In persone sane (di entrambi i sessi) a seguito della somministrazione di FOSAVANCE al mattino a digiuno e due ore prima di un pasto, l'area media sotto la curva concentrazione sierica-tempo (AUC_{0-120h}) per la vitamina D₃ (non aggiustata per i livelli di vitamina D₃ endogena) è risultata di 296,4 ng·h/ml. La massima concentrazione sierica media (C_{max}) di vitamina D₃ è stata di 5,9 ng/ml, e il tempo mediano richiesto per raggiungere la massima concentrazione sierica (T_{max}) è stata di 12 ore. La biodisponibilità delle 2800 UI di vitamina D₃ in FOSAVANCE è simile alle 2800 UI di vitamina D₃ somministrata da sola.

Distribuzione

Dopo l'assorbimento, la vitamina D₃ entra nel circolo ematico veicolata dai chilomicroni. La vitamina D₃ viene rapidamente distribuita per lo più nel fegato dove viene metabolizzata a 25-idrossivitamina D₃, la principale forma di riserva. Quantità più trascurabili vengono distribuite ai tessuti adiposo e muscolare ed immagazzinate in questi siti come vitamina D₃ per un successivo rilascio nella circolazione. La vitamina D₃ circolante è legata alla proteina legante la vitamina D.

Biotrasformazione

La vitamina D₃ viene rapidamente metabolizzata per idrossilazione nel fegato a 25-idrossivitamina D₃, e successivamente metabolizzata nel rene a 1,25-diidrossivitamina D₃, che è la forma biologicamente attiva. Un'ulteriore idrossilazione ha luogo prima dell'eliminazione. Una piccola percentuale di vitamina D₃ va incontro a glucuronidazione prima di essere eliminata.

Eliminazione

Quando la vitamina D₃ radioattiva è stata somministrata a persone sane, l'escrezione urinaria media di radioattività dopo 48 ore è risultata del 2,4 %, e l'escrezione fecale media di radioattività dopo 4 giorni è risultata del 4,9 %. In entrambi i casi, la radioattività escreta è risultata derivare quasi esclusivamente dai metaboliti della molecola originaria. L'emivita media della vitamina D₃ sierica dopo una dose orale di FOSAVANCE è di circa 24 ore.

Caratteristiche nei pazienti

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 funzione renale compromessa. Di conseguenza si potrebbe prevedere un accumulo leggermente superiore di alendronato a livello osseo in pazienti con funzione renale compromessa (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Alendronato

I dati preclinici non indicano alcun rischio specifico nell'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza, tossicità a dose ripetuta, 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 dosaggi molto superiori al range 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
Silice colloidale
Magnesio stearato (E572)
Idrossitoluene butilato (E321)
Amido modificato (mais)
Silicato di sodio e alluminio (E554)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di Validità

18 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare nel blister originale per proteggere da umidità e fonti luminose.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore a portafoglio con blister sigillati in alluminio/alluminio, in astucci da 2, 4, 6 (3 contenitori a portafoglio x 2 compresse), 12 (3 contenitori a portafoglio x 4 compresse) o 40 (10 contenitori a portafoglio x 4 compresse) compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN119BU
Regno Unito

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

FROSST IBERICA, S.A. via Complutense, 140 - 28805 Alcalá de Henares – Madrid, Spagna

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

• **ALTRE CONDIZIONI**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve informare la Commissione europea in merito ai propri programmi di immissione in commercio del medicinale autorizzato mediante la presente decisione.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA,
SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

CONFEZIONAMENTO ESTERNO – ASTUCCIO PER UN TRIFOLD DA 2 COMPRESSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FOSAVANCE compresse
Acido alendronico come alendronato sodico triidrato e colecalciferolo

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una compressa contiene:
Acido alendronico 70 mg come alendronato sodico triidrato e colecalciferolo (vitamina D₃) 70
microgrammi (2800 UI).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

2 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.
Assumere una volta a settimana, nello stesso giorno ogni settimana. Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

Monosomministrazione settimanale.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel blister originale per proteggere da umidità e fonti luminose.

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

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

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN119BU
Regno Unito

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

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

CONFEZIONAMENTO PRIMARIO – TRIFOLD DA 2 COMPRESSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FOSAVANCE compresse
Acido alendronico come alendronato sodico triidrato e colecalciferolo

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una compressa contiene:
Acido alendronico 70 mg come alendronato sodico triidrato e colecalciferolo (vitamina D₃)
70 microgrammi (2800 UI)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

2 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.

Informazioni importanti

Come usare FOSAVANCE compresse

1. **Prendere una compressa una volta alla settimana**
2. **Scegliere il giorno della settimana che meglio si concilia con le proprie attività.** Dopo essersi alzati dal letto per iniziare la giornata nel giorno prescelto, e prima di mangiare, bere o prendere qualsiasi medicina, inghiottire (non masticare o succhiare) una compressa di **FOSAVANCE** con un bicchiere pieno di acqua (non acqua minerale)
3. **Continuare a svolgere le normali attività del mattino.** Si può stare seduti, in piedi o camminare, l'importante è mantenere una posizione completamente eretta. Non coricarsi, mangiare, bere o prendere altre medicine per almeno 30 minuti. Non mettersi stesi almeno fino a quando non si è consumato il primo pasto della giornata.
4. **Ricordarsi:** prendere **FOSAVANCE una volta** a settimana nello stesso giorno fino a quando viene prescritto dal medico.

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

Nel foglio illustrativo accluso vi sono ulteriori importanti informazioni su come prendere **FOSAVANCE**. Si prega di leggerle attentamente.

Prendere una compressa una volta a settimana

Segnare il giorno della settimana che meglio si concilia con le proprie attività:

LUN VEN
MAR SAB
MER DOM
GIO

SETTIMANA 1. Data ____

SETTIMANA 2. Data ____

SOSTITUIRE CON UNA NUOVA CONFEZIONE

Per Sua comodità, apponga un adesivo sul calendario ogni settimana per ricordare di prendere la compressa di **FOSAVANCE**

FOSAVANCE

SETTIMANA 1

FOSAVANCE

SETTIMANA 2

SOSTITUIRE CON UNA NUOVA CONFEZIONE

Per estrarre la compressa, comprimere a fondo da questa parte.

Per estrarre la compressa, comprimere a fondo dall'altra parte.

6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

Monosomministrazione settimanale.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel blister originale per proteggere da umidità e fonti luminose.

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

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

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN119BU
Regno Unito

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

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA,
SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

CONFEZIONAMENTO ESTERNO – ASTUCCIO PER 1 TRIFOLD DA 4 COMPRESSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FOSAVANCE compresse
Acido alendronico come alendronato sodico triidrato e colecalciferolo

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una compressa contiene:
Acido alendronico 70 mg come alendronato sodico triidrato e colecalciferolo (vitamina D₃)
70 microgrammi (2800 UI)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

4 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.
Assumere una volta a settimana, nello stesso giorno ogni settimana. Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

Monosomministrazione settimanale.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel blister originale per proteggere da umidità e fonti luminose.

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

--

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

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN119BU
Regno Unito

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

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

CONDIZIONAMENTO PRIMARIO – TRIFOLD DA 4 COMPRESSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FOSAVANCE compresse
Acido alendronico come alendronato sodico triidrato e colecalciferolo

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una compressa contiene:
Acido alendronico 70 mg come alendronato sodico triidrato e colecalciferolo (vitamina D₃)
70 microgrammi (2800 UI)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

4 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.

Informazioni importanti

Come usare FOSAVANCE compresse

1. **Prendere una compressa una volta alla settimana**
2. **Scegliere il giorno della settimana che meglio si concilia con le proprie attività.** Dopo essersi alzati dal letto per iniziare la giornata nel giorno prescelto, e prima di mangiare, bere o prendere qualsiasi medicina, inghiottire (non masticare o succhiare) una compressa di **FOSAVANCE** con un bicchiere pieno di acqua (non acqua minerale)
3. **Continuare a svolgere le normali attività del mattino.** Si può stare seduti, in piedi o camminare, l'importante è mantenere una posizione completamente eretta. Non coricarsi, mangiare, bere o prendere altre medicine per almeno 30 minuti. Non mettersi stesi almeno fino a quando non si è consumato il primo pasto della giornata.
4. **Ricordarsi:** prendere **FOSAVANCE** una volta a settimana nello stesso giorno fino a quando viene prescritto dal medico.

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

Nel foglio illustrativo accluso vi sono ulteriori importanti informazioni su come prendere **FOSAVANCE**. Si prega di leggerle attentamente.

Prendere una compressa una volta a settimana

Segnare il giorno della settimana che meglio si concilia con le proprie attività

LUN VEN

MAR SAB

MER DOM

GIO

SETT 1. Data: _____

SETT 2. Data: _____

SETT 3. Data: _____

SETT 4. Data: _____

SOSTITUIRE CON UNA NUOVA CONFEZIONE

Per Sua comodità, apponga un adesivo sul calendario ogni settimana per ricordare di prendere la compressa di **FOSAVANCE**.

FOSAVANCE

SETTIMANA 1

FOSAVANCE

SETTIMANA 2

FOSAVANCE

SETTIMANA 3

FOSAVANCE

SOSTITUIRE CON UNA NUOVA CONFEZIONE

SETTIMANA 4

Per estrarre la compressa, comprimere a fondo da questa parte.

Per estrarre la compressa, comprimere a fondo dall'altra parte.

6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

Monosomministrazione settimanale.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel blister originale per proteggere da umidità e fonti luminose.

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

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

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN119BU
Regno Unito

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

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

--

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

CONFEZIONAMENTO ESTERNO – ASTUCCIO PER 3 TRIFOLD DA 2 COMPRESSE (3 x 2 compresse)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FOSAVANCE compresse
Acido alendronico come alendronato sodico triidrato e colecalciferolo

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una compressa contiene:
Acido alendronico 70 mg come alendronato sodico triidrato e colecalciferolo (vitamina D₃)
70 microgrammi (2800 UI)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

6 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale
Assumere una volta a settimana, nello stesso giorno ogni settimana. Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

Monosomministrazione settimanale

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel blister originale per proteggere da umidità e fonti luminose.

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

--

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

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN119BU
Regno Unito

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

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

CONFEZIONAMENTO ESTERNO – ASTUCCIO PER 3 TRIFOLD DA 4 COMPRESSE (3 x 4 compresse)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FOSAVANCE compresse
Acido alendronico come alendronato sodico triidrato e colecalciferolo

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una compressa contiene:
Acido alendronico 70 mg come alendronato sodico triidrato e colecalciferolo (vitamina D₃)
70 microgrammi (2800 UI)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

12 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.
Assumere una volta a settimana, nello stesso giorno ogni settimana. Prima dell'uso leggere il foglio

6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

Monosomministrazione settimanale.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare le compresse nel blister originale per proteggere da umidità e fonti luminose.

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

--

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

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN119BU
Regno Unito

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

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

CONFEZIONAMENTO ESTERNO – ASTUCCIO PER 10 TRIFOLD DA 4 COMPRESSE (10 x 4 compresse)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FOSAVANCE compresse
Acido alendronico come alendronato sodico triidrato e colecalciferolo

2. INDICAZIONE DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una compressa contiene:
Acido alendronico 70 mg come alendronato sodico triidrato e colecalciferolo (vitamina D₃)
70 microgrammi (2800 UI)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

40 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.
Assumere una volta a settimana, nello stesso giorno ogni settimana. Prima dell'uso leggere il foglio

6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), OVE NECESSARIO

Monosomministrazione settimanale

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel blister originale per proteggere da umidità e fonti luminose.

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

--

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

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN119BU
Regno Unito

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

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Leggere attentamente questo foglio prima di iniziare a prendere il medicinale, anche se è stato già prescritto in precedenza

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha dei dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri: infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- E' molto importante leggere il paragrafo 3. COME PRENDERE FOSAVANCE prima di prendere questo farmaco.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è FOSAVANCE e a che cosa serve
2. Prima di prendere FOSAVANCE
3. Come prendere FOSAVANCE
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare FOSAVANCE
6. Altre informazioni

FOSAVANCE compresse (Alendronato sodico triidrato e colecalciferolo)

Principi attivi

I principi attivi sono alendronato sodico triidrato e colecalciferolo (vitamina D₃). Ogni compressa contiene 70 mg di acido alendronico come alendronato sodico triidrato e 70 microgrammi (2800 UI) di colecalciferolo (vitamina D₃).

Altri eccipienti

Cellulosa microcristallina (E460), lattosio anidro, trigliceridi a catena media, gelatina, croscarmellosa sodica, saccarosio, silice colloidale, magnesio stearato (E572), idrossitoluene butilato (E321), amido modificato (mais) e silicato di sodio e alluminio (E554).

Titolare della autorizzazione all'immissione in commercio

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN119BU
Regno Unito

Produttore

FROSST IBERICA, S.A.
Via Complutense, 140
E-28805 Alcalá de Henares
Madrid
Spagna

1. CHE COS'È FOSAVANCE E A CHE COSA SERVE

Cosa è FOSAVANCE?

FOSAVANCE è una compressa che contiene 2 principi attivi, alendronato sodico triidrato e vitamina D₃.

Cosa è l'alendronato?

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

Cosa è la vitamina D?

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

Come si presenta FOSAVANCE e come viene commercializzato:

FOSAVANCE compresse è disponibile come compresse di colore bianco-biancastro, a forma di capsula, con inciso il contorno dell'immagine di un osso da un lato e "710" dall'altro.

Le compresse vengono fornite in contenitori a portafoglio con blister sigillati in alluminio in astucci delle seguenti dimensioni:

- 2 compresse (1 contenitore a portafoglio con 2 compresse in blister di alluminio).
- 4 compresse (1 contenitore a portafoglio con 4 compresse in blister di alluminio).
- 6 compresse (3 contenitori a portafoglio ciascuno contenente 2 compresse in blister di alluminio).
- 12 compresse (3 contenitori a portafoglio ciascuno contenente 4 compresse in blister di alluminio).
- 40 compresse (10 contenitori a portafoglio ciascuno contenente 4 compresse in blister di alluminio)

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

A cosa serve FOSAVANCE?

Il medico le ha prescritto FOSAVANCE per il trattamento dell'osteoporosi e per ridurre il rischio di insufficienza di vitamina D. FOSAVANCE riduce il rischio di fratture della colonna vertebrale e dell'anca.

FOSAVANCE deve essere preso una volta alla settimana

Cosa è l'osteoporosi?

L'osteoporosi è un assottigliamento e un indebolimento delle ossa. E' comune nelle donne dopo la menopausa. In menopausa, le ovaie smettono di produrre gli ormoni femminili, gli estrogeni, che contribuiscono a mantenere sano lo scheletro della donna. Di conseguenza, si verifica perdita di tessuto osseo e l'osso diviene più debole. Il rischio di osteoporosi è tanto più grande quanto più precocemente la donna raggiunge la menopausa.

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

dolorose ma possono portare a notevoli deformità e disabilità, come per esempio incurvamento della schiena (gobba) e limitazioni nei movimenti.

Come si può trattare l'osteoporosi?

E' importante ricordare che l'osteoporosi può essere trattata e che non è mai troppo tardi per incominciare. FOSAVANCE non solo previene la perdita di tessuto osseo ma aiuta a ricostruire l'osso che può essere stato perduto e riduce il rischio di fratture vertebrali e dell'anca.

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

Smettere di fumare il fumo sembra aumentare la velocità con cui viene perduto tessuto osseo e, perciò, può aumentare il rischio di fratture.

Esercizio fisico come i muscoli, le ossa hanno bisogno di esercizio fisico per restare forti e sane. Consultare il medico prima di iniziare qualsiasi programma di esercizio fisico.

Dieta equilibrata il medico potrà dare informazioni sulla dieta o sulla eventuale necessità di assumere integratori degli alimenti.

2. PRIMA DI PRENDERE FOSAVANCE

Non prenda FOSAVANCE:

1. in caso di ipersensibilità (allergia) ad alendronato sodico triidrato, colecalciferolo o uno qualsiasi degli altri eccipienti
2. se presenta alcuni problemi all'esofago (il canale che connette la bocca con lo stomaco), come restringimenti e difficoltà ad inghiottire
3. se non riesce a stare in piedi o seduto con il busto eretto per almeno 30 minuti.
4. se il medico le ha detto che ha bassi livelli di calcio nel sangue.

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

Con FOSAVANCE faccia attenzione soprattutto:

Prima di prendere FOSAVANCE è importante informare il medico

- se soffre di problemi renali;
- se ha allergie;
- se ha difficoltà ad inghiottire o problemi a carico dell'apparato digerente.
- Se ha bassi livelli di calcio nel sangue

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

Assunzione di alimenti e bevande

E' probabile che alimenti e bevande (inclusa l'acqua minerale), diminuiscano l'efficacia di FOSAVANCE se presi allo stesso tempo. E' dunque importante seguire le istruzioni date in sezione 3. COME PRENDERE FOSAVANCE.

Bambini ed adolescenti

FOSAVANCE non deve essere somministrato a bambini ed adolescenti.

Gravidanza

Non prenda FOSAVANCE se è incinta o pensa di poterlo essere.
FOSAVANCE deve essere utilizzato solo dalle donne in post-menopausa.

Allattamento

Non prenda FOSAVANCE se sta allattando. FOSAVANCE deve essere utilizzato solo dalle donne in post-menopausa.

Guida o uso di macchinari

FOSAVANCE non ha effetti sulla capacità di guidare o di usare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di FOSAVANCE

FOSAVANCE contiene lattosio e saccarosio. Se le è stato detto dal medico che ha una intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere questo farmaco.

Assunzione di altri farmaci

E' probabile che integratori di calcio, antiacidi, ed alcuni farmaci per via orale interferiscano con l'assorbimento di FOSAVANCE se presi allo stesso tempo.
E' dunque importante seguire le istruzioni date in sezione 3. COME PRENDERE FOSAVANCE.

E' probabile che alcuni farmaci o additivi presenti negli alimenti possano impedire alla vitamina D presente in FOSAVANCE di penetrare nell'organismo. Questi includono sostanze artificiali sostitutive dei grassi, olii minerali, orlistat e i farmaci che abbassano il colesterolo, colestiramina e colestipolo. I farmaci per gli attacchi epilettici possono diminuire l'efficacia della vitamina D. Su base individuale, si possono prendere in considerazione ulteriori integratori di vitamina D.

Informi sempre il medico di tutte le medicine che sta assumendo o che ha intenzione di assumere, incluse quelle acquistabili senza prescrizione medica.

3. COME PRENDERE FOSAVANCE

Prendere una compressa di FOSAVANCE una volta alla settimana.

Per ottenere benefici dal trattamento con FOSAVANCE è necessario seguire attentamente le indicazioni di seguito riportate:

1) Scegliere il giorno della settimana che meglio si concilia con le proprie attività. Prendere una compressa di FOSAVANCE una volta a settimana nel giorno prescelto.

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

2) Dopo essersi alzati dal letto per iniziare la giornata, e prima di aver preso qualsiasi alimento, bevanda o altro farmaco della giornata, inghiottire la compressa di FOSAVANCE con un bicchiere pieno di acqua a basso contenuto di minerali (non acqua minerale) (non meno di 200ml).

- Non prendere con acqua minerale (liscia o gassata).

- Non prendere con caffè o tè.
- Non prendere con succhi o latte.

Non masticare o lasciare sciogliere in bocca la compressa.

- 3) Non distendersi – mantenere il busto in posizione eretta (sia seduti, che in piedi, che camminando) – per almeno 30 minuti dopo aver inghiottito la compressa. Non distendersi fintanto che non si sia mangiato qualcosa.
- 4) FOSAVANCE non deve essere assunto al momento di coricarsi o prima di alzarsi dal letto all’inizio della giornata;
- 5) Nel caso compaia difficoltà o dolore ad inghiottire, dolore toracico o insorga o peggiori un bruciore alla parte alta dello stomaco, interrompere l’assunzione di FOSAVANCE e contattare il medico.
- 6) Dopo aver inghiottito la compressa di FOSAVANCE, attendere almeno 30 minuti prima di mangiare, bere o prendere le altre medicine della giornata, inclusi antiacidi, integratori di calcio e vitamine. FOSAVANCE è efficace solo quando viene preso a stomaco vuoto.
- 7) E’ importante continuare a prendere FOSAVANCE fino a quando prescritto dal medico. FOSAVANCE è efficace per il trattamento dell’osteoporosi solo se si continua a prendere le compresse.

Se prende più FOSAVANCE di quanto si deve:

Se per errore si prendono troppe compresse, bere un bicchiere pieno di latte e contattare immediatamente il medico. Non provocare il vomito e non distendersi.

Se si dimentica di prendere FOSAVANCE:

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

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, FOSAVANCE può avere effetti indesiderati.

Per descrivere quanto spesso sono stati segnalati gli effetti indesiderati vengono utilizzati i seguenti

termini. Comuni (si verificano in almeno 1 su 100 e in meno di 1 su 10 pazienti trattati)

Non comuni (si verificano in almeno 1 su 1000 ed in meno di 1 su 100 pazienti trattati)

Rari (si verificano in almeno 1 su 10000 ed in meno di 1 su 1000 pazienti trattati)

Molto rari (si verificano in meno di 1 su 10.000 pazienti trattati)

Alterazioni del sistema immunitario

Rari: reazioni allergiche come l’orticaria; gonfiore del volto, delle labbra, della lingua e/o della gola, possibile causa di difficoltà a respirare e ad inghiottire.

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

Rari: sintomi dovuti a bassi livelli di calcio nel sangue inclusi crampi muscolari o spasmi e/o formicolio alle dita o intorno alla bocca.

Alterazioni del sistema nervoso

Comuni: mal di testa.

Disturbi oculari

Rari: visione appannata, dolore o arrossamento degli occhi.

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

Comuni: dolore addominale; sensazione spiacevole allo stomaco o eruttazione dopo i pasti; costipazione; sensazione di pienezza o gonfiore allo stomaco; diarrea, flatulenza; bruciore; difficoltà ad inghiottire; dolore nell'inghiottire; ulcere dell'esofago (il canale che connette la bocca allo stomaco) che causa dolore al torace, bruciore o difficoltà o dolore ad inghiottire.

Non comuni: nausea, vomito; irritazione o infiammazione dell'esofago (il canale che connette la bocca allo stomaco) o dello stomaco; feci nere o scure.

Rari: restringimento dell'esofago (il canale che connette la bocca allo stomaco); ulcere della bocca quando le compresse vengono masticate o succhiate; ulcere dello stomaco o peptiche (talvolta gravi o con sanguinamento) ma non è sicuro che vengano causate da FOSAVANCE.

Problemi alla mascella o alla mandibola associati a ritardo della guarigione e infezione, spesso dopo estrazione dentaria.

Alterazioni della cute e del sistema sottocutaneo

Non comuni: eruzione cutanea, prurito, arrossamento della pelle.

Rari: eruzione cutanea peggiorata dall'esposizione alla luce solare.

Molto rari: gravireazioni della pelle.

Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo

Comuni: dolori muscolari, ossei e/o articolari.

Rari: gravi dolori muscolari, ossei e/o articolari.

Alterazioni generali e condizioni del sito di somministrazione

Rari: sintomi simil-influenzali transitori, come dolori muscolari, sensazione di malessere generale e talvolta con febbre di solito all'inizio del trattamento.

Informi prontamente il medico o il farmacista in caso si verificano questi sintomi o qualsiasi altro sintomo inusuale.

Può esserle di aiuto prendere nota dei sintomi che si sono presentati, del loro inizio e della loro durata.

Se nota la comparsa di qualche effetto indesiderato non menzionato in questo foglio, ne informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE FOSAVANCE

Tenere le compresse fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare nel blister originale per proteggere dall'umidità e dalle fonti luminose.

Non prendere le compresse dopo la data di scadenza indicata sul blister e sulla confezione.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Per ulteriori informazioni sul prodotto, si prega di contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/ België/Belgien: Merck Sharp & Dohme B.V., Succursale belge/Belgisch bijhuis, Chaussée de Waterloo/Waterloosesteenweg 1135, B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel, Tél/Tel: +32 (0) 2 373 42 11

Česká republika: Merck Sharp & Dohme, IDEA, Inc., Křenova 5, PSČ-162 00 Praha 6, Tel.: +420 233 010 111

Danmark: Merck Sharp & Dohme, Smedeland 8, DK-2600 Glostrup, Tlf: +45 43 28 77 66

Deutschland: MSD SHARP & DOHME GmbH, Lindenplatz 1, D-85540 Haar, Tel: +49 (0) 89 4561 2612

Eesti: Merck Sharp & Dohme OÜ, Peterburi tee 46, EE-11415 Tallinn, Tel.: +372 6 139 750

Ελλάδα: BIANEE A.E, Οδός Τατοΐου, Ταχ.Θυρ. 52894, GR-146 10 Νέα Ερυθραία, Τηλ: +30 210 80091 11

España: Merck Sharp & Dohme de España, S.A., C/Josefa Valcárcel, 38, E-28027 Madrid, Tel: +34 91 321 06 00

France: Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret, 3, Avenue Hoche, F-75114 Paris Cedex 08, Tél: +33 (0) 1 47 54 87 00

Ireland: Merck Sharp and Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, UK, Tel: +44 (0) 1992 467272

Ísland: Merck Sharp & Dohme Ísland ehf., Skógarhlíð 12, IS-105 Reykjavík, Tel: +354 520 8600

Italia: Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A., via G. Fabbroni, 6, I-00191 Roma, Tel: +39 06 361911

Κύπρος: Μ. Σ. Ιακωβίδης & Σια Λτδ., Οδός Αγίου Νικολάου Αρ. 8, CY-1055 Λευκωσία, Τηλ: +357 22757188

Latvija: SIA “Merck Sharp & Dohme Latvija”, Skanstes iela 13, LV-Rīga 1013, Tel: +371 7364 224

Lietuva: UAB “Merck Sharp & Dohme”, Geležinio Vilko 18A, LT-01112 Vilnius, Tel.: +370 5 278 02 47

Luxembourg/Luxemburg: Merck Sharp & Dohme B.V., Succursale belge/Belgisch bijhuis, Chaussée de Waterloo/Waterloosesteenweg 1135, B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel, Tél/Tel: +32 (0) 2 373 42 11

Magyarország: MSD Magyarország Kft., Alkotás u. 50, H-1123 Budapest, Tel.: +361 888 53 00

Malta: A.M.Mangion Ltd, New Street off Valletta Road, MT-Luqa LQA 06, Tel: +356 21 442010

Nederland: Merck Sharp & Dohme B.V., Postbus 581, NL-2003 PC Haarlem, Tel: +31 (0) 23 5153153

Norge: MSD (Norge) AS, Solbakken 1, P.O. Box 458 Brakerøya, N-3002 Drammen, Tlf: +47 32 20 73 00

Österreich: Merck Sharp & Dohme GmbH, Donau-City Strasse 6, A-1220 Wien, Tel: +43 (0) 1 26 044

Polska: MSD Polska Sp. z o.o., ul. Chłodna 51, PL- 00-867 Warszawa, Tel.: +48 22 549 51 00

Portugal: Merck Sharp & Dohme, Lda, Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama (19), P.O. Box 214, Porto Salvo, P-2770-192 Paço de Arcos, Tel: +351 21 4465700

Slovenija: Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o., Šmartinska cesta 140, SI-1000 Ljubljana, Tel: + 386 1 5204201

Slovenská republika: Merck Sharp & Dohme IDEA, Inc., Mlynské nivy 43, SK-821 09 Bratislava 2, Tel.: +421 2 58282010

Suomi/Finland: Suomen MSD Oy, Keilaranta 3/Kägelstranden 3, FIN-02150 Espoo/Esbo, Puh/Tel: +358 (0) 9 804650

Sverige: Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB, Box 7125, S-192 07 Sollentuna, Tel: +46 (0) 8 626 1400

United Kingdom: Merck Sharp and Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, UK, Tel: +44 (0) 1992 467272

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il