RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Risedronato Aurobindo 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di risedronato sodico (equivalenti a 4,6 mg di acido risedronico).

Eccipienti con effetto noto: ogni compressa rivestita con film contiene 24,60 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa di color giallo, di forma circolare, con i bordi smussati, rivestita con film, biconvessa con inciso 'X' su un lato e '61' sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale per ridurre il rischio di fratture vertebrali.
Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale manifesta per ridurre il rischio di fratture dell'anca. Prevenzione dell'osteoporosi in donne in post-menopausa con un aumento del rischio di osteoporosi (vedere paragrafo 5.1).

Per mantenere o aumentare la massa minerale ossea in donne in post-menopausa sottoposte a trattamento sistemico a lungo termine (più di 3 mesi) con corticosteroidi a dosi ≥7,5mg/die di prednisone o simili.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose giornaliera raccomandata negli adulti è una compressa da 5 mg per via orale. L'assorbimento di risedronato sodico è influenzato dall'assunzione del cibo quindi, per garantirne un assorbimento adeguato, i pazienti devono assumere risedronato sodico:

- Prima di colazione: almeno 30 minuti prima del primo cibo, di un altro medicinale o bevanda (ad eccezione dell'acqua liscia) della giornata.

Nel caso particolare che la somministrazione prima della colazione non sia possibile, risedronato sodico può essere assunto ogni giorno alla stessa ora, tra i pasti o alla sera attenendosi strettamente alle seguenti istruzioni, per assicurarsi che risedronato sodico sia assunto a stomaco vuoto :

- tra i pasti: risedronato sodico deve essere assunto 2 ore prima e almeno 2 ore dopo qualsiasi cibo, prodotto medicinale o bevanda (ad eccezione dell'acqua liscia).
- alla sera: risedronato sodico deve essere assunto almeno 2 ore dopo l'ultimo cibo, prodotto medicinale o bevanda della giornata (eccezione fatta per l'acqua liscia). Risedronato sodico deve essere assunto almeno 30 minuti prima di coricarsi.

In caso di omissione occasionale di una dose, risedronato sodico può essere assunto al mattino prima della colazione, tra i pasti o alla sera come descritto nelle istruzioni sopra riportate.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Le compresse devono essere deglutite intere e non devono essere né sciolte in bocca né masticate. Per favorire il transito della compressa verso lo stomaco, risedronato sodico deve essere assunto in posizione eretta con un bicchiere d'acqua liscia (≥120 ml). I pazienti non devono coricarsi per 30 minuti dopo aver assunto la compressa (vedere paragrafo 4.4).

In caso di apporto dietetico inadeguato si deve prendere in considerazione l'integrazione di calcio e vitamina D.

La durata ottimale del trattamento con bifosfonati per l'osteoporosi non è stata stabilita. La necessità del trattamento continuato deve essere rivalutata periodicamente sulla base dei benefici e dei potenziali rischi di risedronato sodico per singolo paziente, in particolare dopo un periodo di utilizzo pari o superiore ai 5 anni.

Anziani: non è richiesto alcun aggiustamento della dose in quanto la biodisponibilità, la distribuzione e l'eliminazione sono simili negli anziani (>60 anni) e nei soggetti più giovani.

Compromissione renale: non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. L'uso del risedronato sodico è controindicato nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina inferiore a 30ml/min) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Popolazione pediatrica: L'uso di risedronato non è raccomandato nei bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni poichè i dati relativi alla sicurezza ed efficacia sono insufficienti (vedere anche paragrafo 5.1).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al risedronato sodico o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).
Gravidanza e allattamento.
Compromissione renale severa (clearance della creatinina <30 ml/min).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Alimenti, bevande (ad eccezione dell'acqua liscia) e medicinali che contengono cationi polivalenti (quali calcio, magnesio, ferro e alluminio) interferiscono con l'assorbimento dei bifosfonati e non devono essere assunti contemporaneamente a risedronato sodico (vedere paragrafo 4.5). Per ottenere l'efficacia desiderata, è necessario attenersi scrupolosamente alla posologia raccomandata (vedere paragrafo 4.2).

L'efficacia dei bifosfonati nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale è correlata alla presenza di una diminuita densità minerale ossea (punteggio T DMO dell'anca o della spina lombare <-2.5 DS) e/o prevalenza di fratture.
L'età avanzata o fattori clinici di rischio di fratture da soli non costituiscono motivo sufficiente per l'inizio del trattamento dell'osteoporosi con un bifosfonato.
L'evidenza a supporto dell'efficacia dei bifosfonati, incluso il risedronato nei pazienti molto anziani (>80 anni), è limitata (vedere paragrafo 5.1).

I bifosfonati sono stati associati ad esofagite, gastrite, ulcere esofagee e gastroduodenali. Deve essere pertanto usata cautela:

- nei pazienti con anamnesi positiva per disturbi all'esofago che ritardano il transito o lo svuotamento esofageo, quali restringimento o acalasia;
- nei pazienti impossibilitati a restare in posizione eretta per almeno 30 minuti dall'assunzione della compressa;
- se il risedronato viene somministrato a pazienti con problemi in atto o recenti del tratto gastrointestinale superiore o esofago (incluso l'esofago di Barret)

I medici prescrittori devono far notare ai pazienti l'importanza di prestare attenzione alle istruzioni di somministrazione e ad eventuali segni e sintomi di una possibile reazione a carico dell'esofago. Si deve

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

raccomandare ai pazienti di rivolgersi prontamente al medico se si dovessero manifestare sintomi di irritazione esofagea quali disfagia, dolore nella deglutizione, dolore retrosternale o comparsa/peggioramento di bruciore di stomaco.

L'ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare la terapia con risedronato sodico. Altri disturbi del metabolismo osseo e minerale (ad es. disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D) devono essere trattati quando si inizia la terapia con risedronato sodico.
In pazienti con cancro in terapia con regimi che comprendevano bifosfonati somministrati principalmente per via endovenosa è stata riportata osteonecrosi della mandibola, generalmente associata ad estrazione dentaria e/o infezione locale (inclusa l'osteomielite). Molti di questi pazienti erano anche in trattamento con chemioterapia e corticosteroidi. L'osteonecrosi della mandibola è stata inoltre segnalata nei pazienti che assumevano bifosfonati orali.

Prima di iniziare un trattamento con i bifosfonati nei pazienti con fattori di rischio concomitanti (ad es. cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale) si deve prendere in considerazione di effettuare un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive.

Durante il trattamento, se possibile, questi pazienti devono evitare di sottoporsi a procedure dentistiche invasive. Nei pazienti che sviluppano osteonecrosi della mandibola nel corso della terapia con i bifosfonati, la chirurgia odontoiatrica può esacerbare questa condizione. Per i pazienti che necessitano di procedure odontoiatriche non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione della terapia con i bifosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola.

Il giudizio clinico del medico curante deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente in base alla valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

Fratture atipiche del femore
Con la terapia con bifosfonati sono state riferite fratture femorali atipiche sub-trocanteriche e diafisarie, principalmente in pazienti trattati a lungo termine per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte possono verificarsi in qualsiasi punto lungo il femore da appena sotto il trocantere minore ad appena sopra l'area sopracondilare. Queste fratture si verificano in seguito a trauma minimo o assente ed alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associate a caratteristiche ecografiche di fratture da stress, alcune settimane o mesi prima di presentare una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto il femore contro laterale deve essere esaminato nei pazienti trattati con bifosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale. È stata riferita anche scarsa guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura femorale atipica deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con bifosfonati previo esame del paziente, sulla base di una valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

Durante il trattamento con bifosfonati i pazienti devono essere istruiti a riferire qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e qualsiasi paziente che presenti questi sintomi deve essere esaminato per una frattura femorale incompleta.

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

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi formali di interazione, comunque negli studi clinici non sono state trovate interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Negli studi di fase III nell'osteoporosi con risedronato sodico è stato riportato l'uso di acido acetilsalicilico o di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) rispettivamente nel 33% e nel 45% delle pazienti.

Se ritenuto opportuno il risedronato sodico può essere usato in concomitanza ad un supplemento di estrogeni.

L'assunzione contemporanea di medicinali contenenti cationi polivalenti (ad es. calcio, magnesio, ferro ed alluminio) interferisce con l'assorbimento del risedronato sodico (vedere paragrafo 4.4).

Il risedronato sodico non viene metabolizzato a livello sistemico, non induce gli enzimi del citocromo P450 e ha un basso legame con le proteine.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non ci sono dati adeguati relativi all'uso del risedronato sodico nelle donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale nell'uomo non è noto. Studi su animali indicano che una piccola quantità di risedronato sodico passa nel latte materno.
Il risedronato sodico non deve essere usato durante la gravidanza o nelle donne che allattano al seno.

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

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Il risedronato sodico è stato studiato in studi clinici di fase III che hanno coinvolto più di 15.000 pazienti. La maggioranza degli effetti indesiderati osservati negli studi clinici erano di grado da lieve a moderato e nella gran parte dei casi non hanno richiesto l'interruzione della terapia.

Gli eventi avversi riportati durante gli studi clinici di fase III in donne in postmenopausa con osteoporosi trattate per un periodo fino a 36 mesi con il risedronato sodico 5mg/die (n=5020) o con placebo (n=5048) e considerati possibilmente o probabilmente collegati al risedronato sodico sono elencati di seguito, usando la seguente convenzione (l'incidenza rispetto al placebo è indicata tra parentesi): molto comune (≥1/10); comune (da ≥1/100 a <1/10); non comune (da ≥1/1000 a <1/100); raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (non può essere valutata sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema nervoso:
Comune: Cefalea (1,8% vs. 1,4%).

Patologie dell'occhio:
Non comune: Irite.*

Patologie gastrointestinali:
Comune: Stipsi (5,0% vs. 4,8%), dispepsia (4,5% vs. 4,1%), nausea (4,3% vs. 4,0%), dolore addominale (3,5% vs. 3,3%), diarrea (3,0% vs. 2,7%).
Non comune: Gastrite (0,9% vs. 0,7%), esofagite (0,9% vs. 0,9%), disfagia (0,4% vs. 0,2%), duodenite (0,2% vs. 0,1%), ulcera esofagea (0,2% vs. 0,2%).
Raro: Glossite (<0,1% vs. 0,1%), stenosi esofagea (<0,1% vs. 0,0%).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:
Comune: Dolore muscoloscheletrico (2,1% vs. 1,9%).

Esami diagnostici:
Raro: Valori anormali delle prove di funzionalità epatica.*

* Nessuna incidenza rilevante da studi di fase III nell'osteoporosi; frequenza basata su evidenze di evento/laboratorio/ rechallenge da studi clinici precedenti.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Esami diagnostici: È stata osservata in alcuni pazienti un'iniziale diminuzione di carattere transitorio, asintomatico e lieve dei livelli sierici di calcio e di fosfato.

Durante l'utilizzo post-marketing sono stati segnalati i seguenti ulteriori effetti indesiderati (frequenza non nota):

Patologie dell'occhio:
Non nota: Irite, uveite.

Patologie dell'orecchio e del labirinto:
Molto raro: Osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:
Raro: Fratture femorali atipiche subtrocanteriche e diafisarie (reazione avversa di classe dei bifosfonati)
Non nota: Osteonecrosi della mandibola.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Non nota: Ipersensibilità e reazioni cutanee, compresi angioedema, eruzione generalizzata, orticaria e reazioni cutanee bollose, di cui alcune severe, inclusi casi isolati di sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica e vasculite leucocitoclastica.
Non nota: Perdita di capelli.

Disturbi del sistema immunitario:
Non nota: Reazione anafilattica.

Patologie epatobiliari:
Non nota: Gravi disturbi epatici. Nella gran parte dei casi segnalati, i pazienti erano anche in trattamento con altri medicinali noti per provocare disturbi epatici.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con il risedronato sodico.
A seguito di un notevole sovradosaggio possono verificarsi diminuzioni del calcio sierico. In alcuni di questi pazienti possono anche verificarsi segni e sintomi di ipocalcemia.

Si devono somministrare latte o antiacidi contenenti magnesio, calcio o alluminio per legare il risedronato sodico e ridurne l'assorbimento. In caso di sovradosaggio acuto si può valutare di effettuare una lavanda gastrica per rimuovere il risedronato sodico non assorbito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Bifosfonati

Codice ATC: M05BA07

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il risedronato sodico è un piridinil bifosfonato che si fissa all'idrossiapatite dell'osso e inibisce il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti. Il turnover osseo viene ridotto mentre l'attività degli osteoblasti e la mineralizzazione ossea vengono mantenute. In studi preclinici, il risedronato sodico ha mostrato una potente attività anti-osteoclastica e anti-riassorbimento, e ha aumentato in modo dose-dipendente la massa ossea e la resistenza biomeccanica dello scheletro. L'attività del risedronato sodico è stata confermata con la misurazione di marcatori biochimici del turnover osseo nel corso di studi farmacodinamici e clinici. Sono state osservate diminuzioni nei marcatori biochimici del turnover osseo entro 1 mese e hanno raggiunto il livello massimo entro 3-6 mesi.

Trattamento e Prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale:
Vari fattori di rischio sono associati all'osteoporosi postmenopausale, tra cui diminuita massa ossea, diminuita densità minerale ossea, menopausa precoce, abitudine al fumo e anamnesi familiare positiva per l'osteoporosi. La conseguenza clinica dell'osteoporosi sono le fratture. Il rischio di fratture aumenta all'aumentare del numero dei fattori di rischio.

Il programma clinico ha studiato l'effetto del risedronato sodico sul rischio di fratture vertebrali e dell'anca e ha compreso donne in fase di postmenopausa, sia precoce che tardiva, con o senza fratture. Sono state studiate dosi giornaliere di 2,5 mg e 5 mg e in tutti i gruppi, inclusi quelli di controllo, sono stati somministrati calcio e vitamina D (se i livelli basali erano bassi). Il rischio assoluto e relativo di nuove fratture vertebrali e dell'anca è stato stimato mediante l'impiego di un'analisi di tempo legato al primo evento.

- Due studi controllati con placebo (n=3661) hanno coinvolto donne in postmenopausa di età inferiore agli 85 anni con fratture vertebrali preesistenti . Il risedronato sodico 5 mg somministrato giornalmente per 3 anni ha ridotto il rischio di nuove fratture vertebrali rispetto al gruppo di controllo. In donne con almeno 2 fratture vertebrali o almeno 1 frattura vertebrale, la riduzione del rischio relativo è stata, rispettivamente, del 49% e del 41% (l'incidenza di nuove fratture vertebrali con il risedronato sodico è stata, rispettivamente, del 18,1% e dell'11,3%, con il placebo del 29,0% e del 16,3%). L'effetto del trattamento è stato osservato già al termine del primo anno di trattamento. I benefici sono stati dimostrati anche in donne con fratture multiple al basale. Il risedronato sodico 5 mg al giorno ha anche ridotto la perdita di statura annua rispetto al gruppo di controllo.

- Due ulteriori studi controllati con placebo hanno coinvolto donne in postmenopausa di età superiore ai 70 anni con o senza fratture vertebrali preesistenti. Sono state arruolate donne di 70-79 anni con punteggio T della DMO del collo del femore di <-3 DS (scala di riferimento del produttore, cioè -2,5 DS utilizzando NHANES III) e almeno un altro fattore di rischio. Le donne con più di 80 anni potevano venire arruolate sulla base di almeno un fattore di rischio non scheletrico per la frattura dell'anca o di ridotta densità minerale ossea al collo del femore. La significatività statistica dell'efficacia del risedronato sodico rispetto al placebo viene raggiunta solo quando si raggruppano i due gruppi di trattamento con 2,5 mg e 5 mg. I risultati seguenti si basano soltanto su un'analisi a posteriori di sottogruppi definiti mediante la pratica clinica e l'attuale definizione dell'osteoporosi:
  - Nel sottogruppo di pazienti con punteggio T della DMO del collo del femore di ≤-2,5 DS (NHANES III) e almeno una frattura vertebrale al basale, il risedronato sodico somministrato per 3 anni ha ridotto il rischio di fratture dell'anca del 46% rispetto al gruppo di controllo (incidenza di fratture dell'anca nei gruppi combinati di risedronato sodico 2,5 mg e 5 mg del 3,8%, del 7,4% con il placebo);
  - I dati suggeriscono che nelle pazienti molto anziane (>80 anni) si può osservare un livello di protezione più limitato. Ciò può essere dovuto alla crescente importanza di fattori non scheletrici per la frattura dell'anca con l'aumentare dell'età.

In questi studi, i dati analizzati come endpoint secondario hanno indicato una diminuzione del rischio di nuove fratture vertebrali in pazienti con diminuita DMO del collo del femore senza fratture vertebrali e in pazienti con diminuita DMO del collo del femore con o senza fratture vertebrali.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il risedronato sodico 5 mg al giorno somministrato per 3 anni ha aumentato la densità minerale ossea (DMO) (rispetto al gruppo di controllo) della colonna lombare, del collo del femore, del trocantere e del polso e ha mantenuto la densità ossea a livello del terzo mediale del radio.

- In uno studio di follow-up della durata di un anno successivo a tre anni di trattamento con il risedronato sodico 5 mg/die si è osservata una rapida reversibilità dell'effetto di soppressione del risedronato sodico sulla velocità di turnover dell'osso.
- In donne in postmenopausa in terapia con estrogeni, risedronato sodico 5 mg al giorno ha aumentato la densità minerale ossea (DMO) limitatamente a livello del collo del femore e del terzo distale del radio, rispetto alle pazienti in terapia con soli estrogeni.

- Campioni di biopsie ossee da donne in post-menopausa trattate con il risedronato sodico 5 mg al giorno per un tempo da 2 a 3 anni hanno mostrato la prevista moderata diminuzione del turnover osseo. L'osso formato nel corso del trattamento con il risedronato sodico presentava struttura lamellare e mineralizzazione ossea normali. Questi dati, insieme alla diminuita incidenza di fratture vertebrali di natura osteoporotica in donne con l'osteoporosi, sembrano indicare la mancanza di effetti dannosi sulla qualità dell'osso.

- Rilevamenti endoscopici effettuati in un certo numero di pazienti affette da disturbi gastrointestinali di grado da moderato a grave, sia in gruppi trattati con il risedronato sodico che nei gruppi di controllo, non hanno evidenziato ulcere gastriche, duodenali o esofagee riconducibili al trattamento in nessuno dei due gruppi, sebbene nel gruppo con il risedronato sodico siano stati riscontrati non comunemente casi di duodenite.

- In uno studio clinico di confronto in donne affette da osteoporosi postmenopausale trattate con una dose prima della colazione o con una dose in altri momenti della giornata, l'aumento della densità minerale ossea della colonna vertebrale lombare è risultato statisticamente più elevato nel gruppo trattato con la dose assunta prima della colazione.

In donne osteopeniche in menopausa, il risedronato sodico ha mostrato superiorità verso il placebo nell'aumentare la DMO della colonna vertebrale lombare a 12 e 24 mesi.

Osteoporosi indotta da corticosteroidi: Il programma di sviluppo clinico di risedronato sodico includeva pazienti che avevano iniziato una terapia con corticosteroidi (≥ 7,5 mg/die di prednisone o equivalente) entro i 3 mesi precedenti l'inizio degli studi o pazienti che avevano assunto corticosteroidi per più di 6 mesi.

I risultati di tali studi hanno dimostrato quanto segue:
- Risedronato sodico 5 mg al giorno per un anno mantiene o aumenta la densità minerale ossea (DMO) rispetto al gruppo di controllo a livello della colonna lombare, del collo femorale e del trocantere.
- Risedronato sodico 5 mg al giorno riduce rispetto al gruppo di controllo l'incidenza di fratture vertebrali ad 1 anno, valutate per motivi di sicurezza con una analisi cumulata degli studi.
- L'esame istologico delle biopsie ossee dei pazienti in terapia corticosteroidea e trattati con risedronato sodico 5 mg al giorno non ha mostrato segni di alterazione del processo di mineralizzazione.

Popolazione pediatrica:
La sicurezza e l'efficacia del risedronato sodico è stata studiata in uno studio della durata di 3 anni (studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico a gruppo paralleli della durata di un anno seguito da due di trattamento on aperto) in pazienti pediatrici dai 4 anni di età a meno di 16 con osteogenesi imperfetta da lieve a moderata. In questo studio, i pazienti con peso da 10 a 30 kg sono stati trattati con risedronato 2,5 mg al giorno e i pazienti con peso superiore a 30 kg sono stati trattati con risedronato 5 mg al giorno. Dopo il completamento della fase randomizzata in doppio cieco, controllata con placebo della durata di un anno è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo nella DMO della spina dorsale nel gruppo trattato con risedronato rispetto al gruppo trattato con placebo.; tuttavia nel gruppo trattato con risedronato è stato rilevato un aumento del numero di pazienti con almeno 1 nuova frattura vertebrale morfometrica (identificata con radiografia) rispetto al placebo. Durante il periodo in doppio cieco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

di un anno, la percentuale di pazienti che hanno riferito fratture cliniche è stato del 30.9% nel gruppo trattato con risedronato e del 49% nel gruppo placebo.

Nel periodo in aperto, in cui tutti i pazienti sono stati trattati con risedronato (dal mese 12 al mese 36), sono state riferite fratture cliniche dal 65,3% dei pazienti inizialmente randomizzati al gruppo placebo e dal 52,9% dei pazienti inizialmente randomizzati al gruppo trattato con risedronato. In generale I risultati sono insufficienti per supportare l'uso del risedronato sodico nei pazienti pediatrici con osteogenesi imperfetta da lieve a moderata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: l'assorbimento dopo una dose orale è relativamente rapido (t_{max} ~1 ora) ed è indipendente dalla dose nell'intervallo delle dosi studiate (da 2,5 a 30 mg). La biodisponibilità orale media della compressa è dello 0,63% e diminuisce quando il risedronato sodico è somministrato con il cibo. La biodisponibilità è risultata simile negli uomini e nelle donne.

Distribuzione: nell'uomo, il volume di distribuzione medio allo stato stazionario è di 6,3 l/kg. Il legame con le proteine plasmatiche è del 24% circa.

Metabolismo: Non vi è evidenza che il risedronato sodico sia metabolizzato a livello sistemico.

Biotrasformazione: circa metà della dose assorbita viene escreta nelle urine entro le prime 24 ore e l'85% di una dose somministrata per via endovenosa è recuperato nelle urine dopo 28 giorni. La clearance renale media è di 105 ml/min e la clearance totale media è di 122 ml/min, la differenza è probabilmente attribuibile alla clearance dovuta all'adsorbimento sull'osso. La clearance renale non dipende dalla concentrazione e vi è una relazione lineare tra la clearance renale e la clearance della creatinina. Il risedronato sodico non assorbito viene eliminato immodificato nelle feci. Dopo una somministrazione orale, la curva concentrazione/tempo evidenzia tre fasi di eliminazione con un'emivita terminale di 480 ore.

Popolazioni speciali
Anziani: non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Pazienti che fanno uso di acido acetilsalicilico/FANS: nei pazienti che assumevano regolarmente acido acetilsalicilico o FANS (3 o più giorni alla settimana), l'incidenza di eventi avversi a carico del tratto gastrointestinale superiore nei pazienti trattati con il risedronato sodico è stata simile a quella riscontrata nei pazienti di controllo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso di studi tossicologici condotti nel ratto e nel cane sono stati osservati effetti tossici epatici dose-dipendenti con il risedronato sodico, principalmente come incremento degli enzimi epatici con alterazioni istologiche nel ratto. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. Tossicità testicolare è comparsa nel ratto e nel cane in seguito a esposizione considerata superiore rispetto all'esposizione terapeutica nell'uomo. Nei roditori sono stati frequentemente osservati casi di irritazione delle vie aeree superiori correlati alla dose. Effetti simili sono stati segnalati con altri bifosfonati. Sono stati osservati anche effetti sul tratto respiratorio inferiore nel corso di studi a lungo termine nei roditori, sebbene l'importanza clinica di questi risultati non sia chiara. In studi di tossicità riproduttiva effettuati a esposizioni vicine a quelle cliniche, sono state osservate variazioni dell'ossificazione a livello dello sterno e/o del cranio in feti di ratti trattati con il risedronato sodico, nonché ipocalcemia e mortalità nelle femmine gravide che hanno partorito. Non vi è stata alcuna evidenza di teratogenesi con 3,2 mg/kg al giorno nel ratto e 10 mg/kg al giorno nel coniglio, sebbene i dati siano disponibili soltanto per un numero ristretto di conigli. La tossicità materna ha impedito la sperimentazione di dosi maggiori. Studi di genotossicità e carcinogenesi non hanno evidenziato alcun rischio particolare per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato

Rivestimento
Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400
Idrossipropilcellulosa
Ossido di ferro giallo (E172)
Macrogol 8000
Silice colloidale anidra

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparente in PVC/PE/PVdC/Alluminio in una scatola di cartone, in confezioni da 14, 20, 28, 84, 98 o 140 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l., via San Giuseppe 102, 21047 Saronno (VA)

8. NUMERO/I DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISIIONE IN COMMERCIO

AIC n.

040835011 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL
040835023 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL
040835035 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL
040835047 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 84 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

040835050 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL
040835062 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 140 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14/03/2012
Data del rinnovo più recente: 27/07/2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Risedronato Aurobindo 30 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di risedronato sodico (equivalenti a 27,8 mg di acido risedronico).

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa rivestita con film contiene 147,6 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa di color da bianco a biancastro, di forma circolare, rivestita con film, biconvessa con inciso 'L' su un lato e '30' sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della malattia di Paget delle ossa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose giornaliera raccomandata negli adulti è una compressa da 30 mg per via orale per 2 mesi. Se il ri-trattamento è ritenuto necessario (almeno due mesi dopo il trattamento), può essere somministrato un nuovo trattamento alla stessa dose e con la stessa durata della terapia. L'assorbimento di risedronato sodico è influenzato dall'assunzione del cibo quindi, per garantirne un assorbimento adeguato, i pazienti devono assumere risedronato sodico:

- Prima di colazione: almeno 30 minuti prima del primo cibo, di un altro medicinale o bevanda (ad eccezione dell'acqua liscia) della giornata.

Nel caso particolare che la somministrazione prima della colazione non sia possibile, risedronato sodico può essere assunto ogni giorno alla stessa ora, tra i pasti o alla sera attenendosi strettamente alle seguenti istruzioni, per assicurarsi che risedronato sodico sia assunto a stomaco vuoto:

- tra i pasti: risedronato sodico deve essere assunto 2 ore prima e almeno 2 ore dopo qualsiasi cibo, prodotto medicinale o bevanda (ad eccezione dell'acqua liscia).
- alla sera: risedronato sodico deve essere assunto almeno 2 ore dopo l'ultimo cibo, prodotto medicinale o bevanda della giornata (eccezione fatta per l'acqua liscia). Risedronato sodico deve essere assunto almeno 30 minuti prima di coricarsi.

In caso di omissione occasionale di una dose, risedronato sodico può essere assunto prima della colazione, tra i pasti o alla sera come descritto nelle istruzioni sopra riportate.

La compressa deve essere deglutita intera e non deve essere né sciolta in bocca né masticata. Per favorire il transito della compressa verso lo stomaco, risedronato sodico deve essere assunto in posizione eretta con un bicchiere d'acqua liscia (≥120 ml). I pazienti non devono sdraiarsi per 30 minuti dopo aver assunto la compressa (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I medici devono prendere in considerazione la somministrazione di integratori di calcio e vitamina D in caso di apporto dietetico inadeguato, specialmente perché nella malattia di Paget il turnover osseo è significativamente elevato.

Anziani: non è richiesto alcun aggiustamento della dose in quanto la biodisponibilità, la distribuzione e l'eliminazione sono simili negli anziani (>60 anni) e nei soggetti più giovani.

Compromissione renale: non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. L'uso del risedronato sodico è controindicato nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina inferiore a 30ml/min) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Popolazione pediatrica: L'uso di risedronato non è raccomandato nei bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni poiché i dati relativi alla sicurezza ed efficacia sono insufficienti (vedere anche paragrafo 5.1).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al risedronato sodico o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).
Gravidanza e allattamento.
Compromissione renale severa (clearance della creatinina <30 ml/min).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Alimenti, bevande (ad eccezione dell'acqua liscia) e medicinali che contengono cationi polivalenti (quali calcio, magnesio, ferro e alluminio) interferiscono con l'assorbimento dei bifosfonati e non devono essere assunti contemporaneamente a risedronato sodico (vedere paragrafo 4.5). Per ottenere l'efficacia desiderata, è necessario attenersi scrupolosamente alla posologia raccomandata (vedere paragrafo 4.2).

I bifosfonati sono stati associati ad esofagite, gastrite, ulcere esofagee e gastroduodenali. Deve essere pertanto usata cautela:

- nei pazienti con anamnesi positiva per disturbi all'esofago che ritardano il transito o lo svuotamento esofageo, quali restringimento o acalasia;
- nei pazienti impossibilitati a restare in posizione eretta per almeno 30 minuti dall'assunzione della compressa;
- se il risedronato viene somministrato a pazienti con problemi in atto o recenti del tratto gastrointestinale superiore o esofago (incluso l'esofago di Barret)

I medici prescrittori devono far notare ai pazienti l'importanza di prestare attenzione alle istruzioni di somministrazione e ad eventuali segni e sintomi di una possibile reazione a carico dell'esofago. Si deve raccomandare ai pazienti di rivolgersi prontamente al medico se si dovessero manifestare sintomi di irritazione esofagea quali disfagia, dolore nella deglutizione, dolore retrosternale o comparsa/peggioramento di bruciore di stomaco.

L'ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare la terapia con risedronato sodico. Altri disturbi del metabolismo osseo e minerale (ad es. disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D) devono essere trattati quando si inizia la terapia con risedronato sodico.

In pazienti con cancro in terapia con regimi che comprendevano bifosfonati somministrati principalmente per via endovenosa è stata riportata osteonecrosi della mandibola, generalmente associata ad estrazione dentaria e/o infezione locale (inclusa l'osteomielite). Molti di questi pazienti erano anche in trattamento con chemioterapia e corticosteroidi. L'osteonecrosi della mandibola è stata inoltre segnalata nei pazienti che assumevano bifosfonati orali.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Prima di iniziare un trattamento con i bifosfonati nei pazienti con fattori di rischio concomitanti (ad es. cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale) si deve prendere in considerazione di effettuare un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive.

Durante il trattamento, se possibile, questi pazienti devono evitare di sottoporsi a procedure dentistiche invasive. Nei pazienti che sviluppano osteonecrosi della mandibola nel corso della terapia con i bifosfonati, la chirurgia odontoiatrica può esacerbare questa condizione. Per i pazienti che necessitano di procedure odontoiatriche non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione della terapia con i bifosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola.
Il giudizio clinico del medico curante deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente in base alla valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

Fratture atipiche del femore
Con la terapia con bifosfonati sono state riferite fratture femorali atipiche sub trocanteriche e diafisarie, principalmente in pazienti trattati a lungo termine per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte possono verificarsi in qualsiasi punto lungo il femore da appena sotto il trocantere minore ad appena sopra l'area sopracondilare. Queste fratture si verificano in seguito a trauma minimo o assente ed alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associate a caratteristiche ecografiche di fratture da stress, alcune settimane o mesi prima di presentare una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto il femore contro laterale deve essere esaminato nei pazienti trattati con bifosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale. È stata riferita anche scarsa guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura femorale atipica deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con bifosfonati previo esame del paziente, sulla base di una valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

Durante il trattamento con bifosfonati i pazienti devono essere istruiti a riferire qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e qualsiasi paziente che presenti questi sintomi deve essere esaminato per una frattura femorale incompleta.

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

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi formali di interazione, comunque negli studi clinici non sono state trovate interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali.
L'assunzione contemporanea di medicinali contenenti cationi polivalenti (ad es. calcio, magnesio, ferro ed alluminio) interferisce con l'assorbimento del risedronato sodico (vedere paragrafo 4.4).

Il risedronato sodico non viene metabolizzato a livello sistemico, non induce gli enzimi del citocromo P450 e ha un basso legame con le proteine.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non ci sono dati adeguati relativi all'uso del risedronato sodico nelle donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale nell'uomo non è noto. Studi su animali indicano che una piccola quantità di risedronato sodico passa nel latte materno.
Il risedronato sodico non deve essere usato durante la gravidanza o nelle donne che allattano al seno.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.9 Effetti indesiderati

Il risedronato sodico è stato studiato in studi clinici di fase III che hanno coinvolto più di 15.000 pazienti. La maggioranza degli effetti indesiderati osservati negli studi clinici erano di grado da lieve a moderato e nella gran parte dei casi non hanno richiesto l'interruzione della terapia.

Gli eventi avversi riportati durante gli studi clinici di fase III in donne in postmenopausa con osteoporosi trattate per un periodo fino a 36 mesi con il risedronato sodico 5mg/die (n=5020) o con placebo (n=5048) e considerati possibilmente o probabilmente collegati al risedronato sodico sono elencati di seguito, usando la seguente convenzione (l'incidenza rispetto al placebo è indicata tra parentesi): molto comune (≥1/10); comune (da ≥1/100 a <1/10); non comune (da ≥1/1000 a <1/100); raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (non può essere valutata sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema nervoso:
Comune: Cefalea (1,8% vs. 1,4%).

Patologie dell'occhio:
Non comune: Irite.*

Patologie dell'orecchio e del labirinto:
Molto raro: Osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati).

Patologie gastrointestinali:
Comune: Stipsi (5,0% vs. 4,8%), dispepsia (4,5% vs. 4,1%), nausea (4,3% vs. 4,0%), dolore addominale (3,5% vs. 3,3%), diarrea (3,0% vs. 2,7%).
Non comune: Gastrite (0,9% vs. 0,7%), esofagite (0,9% vs. 0,9%), disfagia (0,4% vs. 0,2%), duodenite (0,2% vs. 0,1%), ulcera esofagea (0,2% vs. 0,2%).
Raro: Glossite (<0,1% vs. 0,1%), stenosi esofagea (<0,1% vs. 0,0%).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:
Comune: Dolore muscoloscheletrico (2,1% vs. 1,9%).

Esami diagnostici:
Raro: Valori anormali delle prove di funzionalità epatica.*

* Nessuna incidenza rilevante da studi di fase III nell'osteoporosi; frequenza basata su evidenze di evento/laboratorio/ rechallenge da studi clinici precedenti.

In uno studio clinico di fase III sulla malattia di Paget che confrontava risedronato vs. etidronato (61 pazienti in ciascun gruppo), sono stati riferiti i seguenti ulteriori eventi avversi considerati dai ricercatori possibilmente o probabilmente collegati al farmaco (incidenza maggiore con risedronato rispetto a etidronato): artralgia (9,8% vs. 8,2%); ambliopia, apnea, bronchite, colite, lesione della cornea, crampi alle gambe, capogiri, secchezza dell'occhio, sindrome influenzale, ipocalcemia, miastenia, neoplasmo, nicturia, edema periferico, dolore alle ossa, dolore al torace, rash, sinusite, tinnito, e riduzione di peso (tutti all'1,6% vs. 0,0%)

Esami diagnostici: È stata osservata in alcuni pazienti un'iniziale diminuzione di carattere transitorio, asintomatico e lieve dei livelli sierici di calcio e di fosfato.

Durante l'uso post-marketing sono stati segnalati i seguenti ulteriori effetti indesiderati:

Patologie dell'occhio:

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non nota: Irite, uveite.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:
Raro: Fratture femorali atipiche subtrocanteriche e diafisarie (reazione avversa di classe dei bifosfonati)
Non nota: Osteonecrosi della mandibola.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Non nota: Ipersensibilità e reazioni cutanee, compresi angioedema, eruzione generalizzata, orticaria e reazioni cutanee bollose, di cui alcune severe inclusi casi isolati di sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica e vasculite leucocitoclastica.
Non nota: Perdita di capelli.

Disturbi del sistema immunitario:
Non nota: Reazione anafilattica.

Patologie epatobiliari:
Non nota: Gravi disturbi epatici. Nella gran parte dei casi segnalati, i pazienti erano anche in trattamento con altri medicinali noti per provocare disturbi epatici.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con il risedronato sodico.
A seguito di un notevole sovradosaggio possono verificarsi diminuzioni del calcio sierico. In alcuni di questi pazienti possono anche verificarsi segni e sintomi di ipocalcemia.

Si devono somministrare latte o antiacidi contenenti magnesio, calcio o alluminio per legare il risedronato sodico e ridurne l'assorbimento. In caso di sovradosaggio acuto si può valutare di effettuare una lavanda gastrica per rimuovere il risedronato sodico non assorbito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Bifosfonati

Codice ATC: M05BA07

Il risedronato sodico è un piridinil bifosfonato che si fissa all'idrossiapatite dell'osso e inibisce il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti. Il turnover osseo viene ridotto mentre l'attività degli osteoblasti e la mineralizzazione ossea vengono mantenute.

Malattia di Paget delle ossa: Nel programma clinico risedronato sodico è stato studiato nei pazienti con malattia di Paget. Dopo il trattamento con risedronato sodico 30 mg/die per 2 mesi è stato osservato quanto segue:

- la fosfatasi alcalina sierica si normalizzava nel 77% dei pazienti rispetto all'11% del gruppo di controllo (etidronato 400 mg/die per 6 mesi). Sono state osservate riduzioni significative nella idrossiprolina/creatinina urinaria e nella deossipiridinolina/creatinina urinaria.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- le radiografie eseguite al basale e dopo 6 mesi hanno dimostrato una riduzione nell'entità delle lesioni osteolitiche sia nello scheletro appendicolare che assiale. Non sono state osservate nuove fratture.

La risposta osservata è stata simile nei pazienti con malattia di Paget indipendentemente che avessero ricevuto o meno altri trattamenti per tale patologia o dalla gravità della malattia.

Il 53% dei pazienti seguiti per 18 mesi dopo l'inizio di un trattamento singolo di 2 mesi con risedronato sodico è rimasto in remissione biochimica.

In uno studio clinico di confronto in donne affette da osteoporosi postmenopausale trattate con una dose prima della colazione o con una dose in altri momenti della giornata, l'aumento della densità minerale ossea della colonna vertebrale lombare è risultato statisticamente più elevato nel gruppo trattato con la dose assunta prima della colazione.

Popolazione pediatrica:
La sicurezza e l'efficacia del risedronato sodico è stata studiata in uno studio della durata di 3 anni (studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico a gruppo paralleli della durata di un anno seguito da due di trattamento on aperto) in pazienti pediatrici dai 4 anni di età a meno di 16 con osteogenesi imperfetta da lieve a moderata. In questo studio, i pazienti con peso da 10 a 30 kg sono stati trattati con risedronato 2,5 mg al giorno e i pazienti con peso superiore a 30 kg sono stati trattati con risedronato 5 mg al giorno. Dopo il completamento della fase randomizzata in doppio cieco, controllata con placebo della durata di un anno è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo nella DMO della spina dorsale nel gruppo trattato con risedronato rispetto al gruppo trattato con placebo.; tuttavia nel gruppo trattato con risedronato è stato rilevato un aumento del numero di pazienti con almeno 1 nuova frattura vertebrale morfometrica (identificata con radiografia) rispetto al placebo. Durante il periodo in doppio cieco di un anno, la percentuale di pazienti che hanno riferito fratture cliniche è stato del 30.9% nel gruppo trattato con risedronato e del 49% nel gruppo placebo.

Nel periodo in aperto, in cui tutti i pazienti sono stati trattati con risedronato (dal mese 12 al mese 36), sono state riferite fratture cliniche dal 65,3% dei pazienti inizialmente randomizzati al gruppo placebo e dal 52,9% dei pazienti inizialmente randomizzati al gruppo trattato con risedronato. In generale I risultati sono insufficienti per supportare l'uso del risedronato sodico nei pazienti pediatrici con osteogenesi imperfetta da lieve a moderata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: l'assorbimento dopo una dose orale è relativamente rapido (t_{max} ~1 ora) ed è indipendente dalla dose nell'intervallo delle dosi studiate (da 2,5 a 30 mg). La biodisponibilità orale media della compressa è dello 0,63% e diminuisce quando il risedronato sodico è somministrato con il cibo. La biodisponibilità è risultata simile negli uomini e nelle donne.

Distribuzione: nell'uomo, il volume di distribuzione medio allo stato stazionario è di 6,3 l/kg. Il legame con le proteine plasmatiche è del 24% circa.

Metabolismo: Non vi è evidenza che il risedronato sodico sia metabolizzato a livello sistemico.

Biotrasformazione: circa metà della dose assorbita viene escreta nelle urine entro le prime 24 ore e l'85% di una dose somministrata per via endovenosa è recuperato nelle urine dopo 28 giorni. La clearance renale media è di 105 ml/min e la clearance totale media è di 122 ml/min, la differenza è probabilmente attribuibile alla clearance dovuta all'adsorbimento sull'osso. La clearance renale non dipende dalla concentrazione e vi è una relazione lineare tra la clearance renale e la clearance della creatinina. Il risedronato sodico non assorbito viene eliminato immodificato nelle feci. Dopo una somministrazione orale, la curva concentrazione/tempo evidenzia tre fasi di eliminazione con un'emivita terminale di 480 ore.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Popolazioni speciali
Anziani: non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso di studi tossicologici condotti nel ratto e nel cane sono stati osservati effetti tossici epatici dose-dipendenti con il risedronato sodico, principalmente come incremento degli enzimi epatici con alterazioni istologiche nel ratto. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. Tossicità testicolare è comparsa nel ratto e nel cane in seguito a esposizione considerata superiore rispetto all'esposizione terapeutica nell'uomo. Nei roditori sono stati frequentemente osservati casi di irritazione delle vie aeree superiori correlati alla dose. Effetti simili sono stati segnalati con altri bifosfonati. Sono stati osservati anche effetti sul tratto respiratorio inferiore nel corso di studi a lungo termine nei roditori, sebbene l'importanza clinica di questi risultati non sia chiara. In studi di tossicità riproduttiva effettuati a esposizioni vicine a quelle cliniche, sono state osservate variazioni dell'ossificazione a livello dello sterno e/o del cranio in feti di ratti trattati con il risedronato sodico, nonché ipocalcemia e mortalità nelle femmine gravide che hanno partorito. Non vi è stata alcuna evidenza di teratogenesi con 3,2 mg/kg al giorno nel ratto e 10 mg/kg al giorno nel coniglio, sebbene i dati siano disponibili soltanto per un numero ristretto di conigli. La tossicità materna ha impedito la sperimentazione di dosi maggiori. Studi di genotossicità e carcinogenesi non hanno evidenziato alcun rischio particolare per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato

Rivestimento
Ipromellosa
Macrogol 400
Idrossipropilcellulosa
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.6 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparente in PVC/PE/PVdC/Alluminio in una scatola di cartone, in confezioni da 14 o 28 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l., via San Giuseppe 102, 21047 Saronno (VA)

8. NUMERO/I DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISIIONE IN COMMERCIO

AIC n.
040835074 - "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL
040835086 - "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14/03/2012
Data del rinnovo più recente: 27/07/2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Risedronato Aurobindo 35 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 35 mg di risedronato sodico (equivalenti a 32,4 mg di acido risedronico).

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa rivestita con film contiene 172,2 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa di color arancio, di forma circolare, rivestita con film, biconvessa con inciso 'F27' su un lato e liscia sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale per ridurre il rischio di fratture vertebrali.
Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale manifesta per ridurre il rischio di fratture dell'anca (vedere paragrafo 5.1).

Trattamento dell'osteoporosi negli uomini ad alto rischio di fratture (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata negli adulti è una compressa da 35 mg per via orale una volta a settimana. La compressa deve essere assunta lo stesso giorno di ogni settimana.
L'assorbimento di risedronato sodico è influenzato dall'assunzione del cibo quindi, per garantirne un assorbimento adeguato, i pazienti devono assumere Risedronato sodico 35 mg:

- Prima di colazione: almeno 30 minuti prima del primo cibo, di un altro medicinale o bevanda (ad eccezione dell'acqua liscia) della giornata.

I pazienti devono essere informati che, nel caso dimentichino di prendere una dose, devono assumere una compressa di risedronato sodico 35 mg nel giorno stesso in cui se ne ricordano. I pazienti devono poi riprendere l'assunzione settimanale nel giorno in cui la compressa viene normalmente presa. Non si devono assumere due compresse nello stesso giorno.

La compressa deve essere deglutita intera e non deve essere né sciolta in bocca né masticata. Per favorire il transito della compressa verso lo stomaco, risedronato sodico 35 mg deve essere assunto in posizione eretta con un bicchiere di semplice acqua (≥120 ml). I pazienti non devono coricarsi per 30 minuti dopo aver assunto la compressa (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In caso di apporto dietetico inadeguato si deve prendere in considerazione l'integrazione di calcio e vitamina D.

La durata ottimale del trattamento con bifosfonati per l'osteoporosi non è stata stabilita. La necessità del trattamento continuato deve essere rivalutata periodicamente sulla base dei benefici e dei potenziali rischi di risedronato sodico per singolo paziente, in particolare dopo un periodo di utilizzo pari o superiore ai 5 anni.

Anziani: non è richiesto alcun aggiustamento della dose in quanto la biodisponibilità, la distribuzione e l'eliminazione sono simili negli anziani (>60 anni) e nei soggetti più giovani.

Questo è stato dimostrato anche nella popolazione in postmenopausa molto anziana, ovvero di età uguale o superiore ai 75 anni.

Compromissione renale: non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. L'uso del risedronato sodico è controindicato nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 30ml/min) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Popolazione pediatrica: L'uso di risedronato non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni poiché i dati relativi alla sicurezza ed efficacia sono insufficienti (vedere anche paragrafo 5.1).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al risedronato sodico o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).
Gravidanza e allattamento.
Grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Alimenti, bevande (ad eccezione dell'acqua liscia) e medicinali che contengono cationi polivalenti (quali calcio, magnesio, ferro e alluminio) interferiscono con l'assorbimento dei bifosfonati e non devono essere assunti contemporaneamente a Risedronato sodico 35 mg compresse (vedere paragrafo 4.5). Per ottenere l'efficacia desiderata, è necessario attenersi scrupolosamente alla posologia raccomandata (vedere paragrafo 4.2).

L'efficacia dei bifosfonati nel trattamento dell'osteoporosi è correlata alla presenza di una diminuita densità minerale ossea e/o prevalenza di fratture.
L'età avanzata o fattori clinici di rischio di fratture da soli non costituiscono motivo sufficiente per l'inizio del trattamento dell'osteoporosi con un bifosfonato.
L'evidenza a supporto dell'efficacia dei bifosfonati, incluso il risedronato, nei pazienti molto anziani (>80 anni), è limitata (vedere paragrafo 5.1).

I bifosfonati sono stati associati ad esofagite, gastrite, ulcere esofagee e gastroduodenali. Deve essere pertanto usata cautela:

- nei pazienti con anamnesi positiva per disturbi all'esofago che ritardano il transito o lo svuotamento esofageo, quali restringimento o acalasia;
- nei pazienti impossibilitati a restare in posizione eretta per almeno 30 minuti dall'assunzione della compressa;
- se il risedronato viene somministrato a pazienti con problemi in atto o recenti del tratto gastrointestinale superiore o esofago (incluso l'esofago di Barrett)

I medici prescrittori devono far notare ai pazienti l'importanza di prestare attenzione alle istruzioni di somministrazione e ad eventuali segni e sintomi di una possibile reazione a carico dell'esofago. Si deve raccomandare ai pazienti di rivolgersi prontamente al medico se si dovessero manifestare sintomi di irritazione esofagea quali disfagia, dolore nella deglutizione, dolore retro-sternale o comparsa/peggioramento di bruciore di stomaco.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare la terapia con Risedronato sodico 35 mg. Altri disturbi del metabolismo osseo e minerale (ad es. disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D) devono essere trattati quando si inizia la terapia con Risedronato sodico 35 mg.

In pazienti con cancro in terapia con regimi che comprendevano bifosfonati somministrati principalmente per via endovenosa è stata riportata osteonecrosi della mandibola, generalmente associata ad estrazione dentaria e/o infezione locale (inclusa l'osteomielite). Molti di questi pazienti erano anche in trattamento con chemioterapia e corticosteroidi. L'osteonecrosi della mandibola è stata inoltre segnalata nei pazienti che assumevano bifosfonati orali.

Prima di iniziare un trattamento con i bifosfonati nei pazienti con fattori di rischio concomitanti (ad es. cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale) si deve prendere in considerazione di effettuare un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive.

Durante il trattamento, se possibile, questi pazienti devono evitare di sottoporsi a procedure dentistiche invasive. Nei pazienti che sviluppano osteonecrosi della mandibola nel corso della terapia con i bifosfonati, la chirurgia odontoiatrica può esacerbare questa condizione. Per i pazienti che necessitano di procedure odontoiatriche non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione della terapia con i bifosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola.
Il giudizio clinico del medico curante deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente in base alla valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

Fratture atipiche del femore
Con la terapia con bifosfonati sono state riferite fratture femorali atipiche sub trocanteriche e diafisarie, principalmente in pazienti trattati a lungo termine per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte possono verificarsi in qualsiasi punto lungo il femore da appena sotto il trocantere minore ad appena sopra l'area sopracondilare. Queste fratture si verificano in seguito a trauma minimo o assente ed alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associate a caratteristiche ecografiche di fratture da stress, alcune settimane o mesi prima di presentare una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto il femore contro laterale deve essere esaminato nei pazienti trattati con bifosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale. È stata riferita anche scarsa guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura femorale atipica deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con bifosfonati previo esame del paziente, sulla base di una valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

Durante il trattamento con bifosfonati i pazienti devono essere istruiti a riferire qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e qualsiasi paziente che presenti questi sintomi deve essere esaminato per una frattura femorale incompleta.

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

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi formali di interazione, comunque negli studi clinici non sono state trovate interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali.
Negli studi di fase III nell'osteoporosi con dose giornaliera di risedronato sodico è stato riportato l'uso di acido acetilsalicilico o di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) rispettivamente nel 33% e nel 45%

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

dei pazienti. Nello studio di fase III di monosomministrazione settimanale in donne in postmenopausa, l'uso di acido acetilsalicilico o di FANS è stato riportato rispettivamente nel 57% e nel 40% delle pazienti. Nel gruppo che assumeva regolarmente acido acetilsalicilico o FANS (3 o più giorni alla settimana), l'incidenza di eventi avversi a carico del tratto gastrointestinale superiore, nei pazienti trattati con il risedronato sodico, è stata simile a quella riscontrata nei pazienti di controllo.

Se ritenuto opportuno il risedronato sodico può essere usato in concomitanza ad un supplemento di estrogeni (solo nelle donne).

L'assunzione contemporanea di medicinali contenenti cationi polivalenti (ad es. calcio, magnesio, ferro ed alluminio) interferisce con l'assorbimento del risedronato sodico (vedere paragrafo 4.4).

Il risedronato sodico non viene metabolizzato a livello sistemico, non induce gli enzimi del citocromo P450 e ha un basso legame con le proteine.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non ci sono dati adeguati relativi all'uso del risedronato sodico nelle donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale nell'uomo non è noto. Studi su animali indicano che una piccola quantità di risedronato sodico passa nel latte materno.
Il risedronato sodico non deve essere usato durante la gravidanza o nelle donne che allattano al seno.

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

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.10 Effetti indesiderati

Il risedronato sodico è stato studiato in studi clinici di fase III che hanno coinvolto più di 15.000 pazienti. La maggioranza degli effetti indesiderati osservati negli studi clinici erano di grado da lieve a moderato e nella gran parte dei casi non hanno richiesto l'interruzione della terapia.

Gli eventi avversi riportati durante gli studi clinici di fase III in donne in postmenopausa con osteoporosi trattate per un periodo fino a 36 mesi con il risedronato sodico 5mg/die (n=5020) o con placebo (n=5048) e considerati possibilmente o probabilmente collegati al risedronato sodico sono elencati di seguito, usando la seguente convenzione (l'incidenza rispetto al placebo è indicata tra parentesi): molto comune (≥1/10); comune (da ≥1/100 a <1/10); non comune (da ≥1/1000 a <1/100); raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (non può essere valutata sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema nervoso:
Comune: Cefalea (1,8% vs. 1,4%).

Patologie dell'occhio:
Non comune: Irite.*

Patologie dell'orecchio e del labirinto:
Molto raro: Osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati).

Patologie gastrointestinali:
Comune: Stipsi (5,0% vs. 4,8%), dispepsia (4,5% vs. 4,1%), nausea (4,3% vs. 4,0%), dolore addominale (3,5% vs. 3,3%), diarrea (3,0% vs. 2,7%).
Non comune: Gastrite (0,9% vs. 0,7%), esofagite (0,9% vs. 0,9%), disfagia (0,4% vs. 0,2%), duodenite (0,2% vs. 0,1%), ulcera esofagea (0,2% vs. 0,2%).
Raro: Glossite (<0,1% vs. 0,1%), stenosi esofagea (<0,1% vs. 0,0%).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:
Comune: Dolore muscoloscheletrico (2,1% vs. 1,9%).

Esami diagnostici:
Raro: Valori anormali delle prove di funzionalità epatica.*

* Nessuna incidenza rilevante da studi di fase III nell'osteoporosi; frequenza basata su evidenze di evento/laboratorio/ rechallenge da studi clinici precedenti.

In uno studio multicentrico in doppio cieco della durata di un anno, che confrontava risedronato sodico 5 mg al giorno (n= 480) e risedronato sodico 35 mg in monosomministrazione settimanale (n=485) in donne in postmenopausa con osteoporosi, i profili globali di sicurezza e di tollerabilità sono risultati simili. Sono stati riportati i seguenti ulteriori eventi avversi ritenuti essere possibilmente o probabilmente correlati all'uso del farmaco dagli sperimentatori (incidenza maggiore nel gruppo con risedronato sodico 35 mg rispetto al gruppo con risedronato sodico 5 mg): patologie gastrointestinali (1,6% vs. 1,0%) e dolore (1,2% vs. 0,8%).

In uno studio della durata di 2 anni in uomini con l'osteoporosi, la sicurezza e la tollerabilità globali sono risultati simili nel gruppo in trattamento e in quello con placebo. Gli eventi avversi sono risultati conformi a quelli osservati in precedenza nelle donne.

Esami diagnostici: È stata osservata in alcuni pazienti un'iniziale diminuzione di carattere transitorio, asintomatico e lieve dei livelli sierici di calcio e di fosfato.

Durante l'uso post-marketing sono stati segnalati i seguenti ulteriori effetti indesiderati:

Patologie dell'occhio:
Non nota: Irite, uveite.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:
Raro: Fratture femorali atipiche subtrocanteriche e diafisarie (reazione avversa di classe dei bifosfonati)
Non nota: Osteonecrosi della mandibola.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Non nota: Ipersensibilità e reazioni cutanee, compresi angioedema, eruzione generalizzata, orticaria e reazioni cutanee bollose, alcune severe, inclusi casi isolati di sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica e vasculite leucocitoclastica.
Non nota: Perdita di capelli.

Disturbi del sistema immunitario:
Non nota: Reazione anafilattica.

Patologie epatobiliari:
Non nota: Gravi disturbi epatici. Nella gran parte dei casi segnalati, i pazienti erano anche in trattamento con altri medicinali noti per provocare disturbi epatici.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con il risedronato sodico.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

A seguito di un notevole sovradosaggio possono verificarsi diminuzioni del calcio sierico. In alcuni di questi pazienti possono anche verificarsi segni e sintomi di ipocalcemia.

Si devono somministrare latte o antiacidi contenenti magnesio, calcio o alluminio per legare il risedronato sodico e ridurne l'assorbimento. In caso di sovradosaggio acuto si può valutare di effettuare una lavanda gastrica per rimuovere il risedronato sodico non assorbito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Bifosfonati

Codice ATC: M05BA07

Il risedronato sodico è un piridinil bifosfonato che si fissa all'idrossiapatite dell'osso e inibisce il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti. Il turnover osseo viene ridotto mentre l'attività degli osteoblasti e la mineralizzazione ossea vengono mantenute. In studi preclinici, il risedronato sodico ha mostrato una potente attività anti-osteoclastica e anti-riassorbimento, e ha aumentato in modo dose-dipendente la massa ossea e la resistenza biomeccanica dello scheletro. L'attività del risedronato sodico è stata confermata con la misurazione di marcatori biochimici del turnover osseo nel corso di studi farmacodinamici e clinici. In studi in donne in postmenopausa, sono state osservate diminuzioni nei marcatori biochimici del turnover osseo entro 1 mese e hanno raggiunto il livello massimo entro 3-6 mesi. Le diminuzioni nei marcatori biochimici del turnover osseo sono risultate simili a 12 mesi con Risedronato sodico 35 mg e Risedronato sodico 5 mg al giorno.

In uno studio condotto in uomini con osteoporosi, sono state osservate diminuzioni nei marcatori biochimici del turnover osseo in corrispondenza del primo controllo a 3 mesi e sono proseguite fino ai 24 mesi.

Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale:
Vari fattori di rischio sono associati all'osteoporosi postmenopausale, tra cui diminuita massa ossea, diminuita densità minerale ossea, menopausa precoce, abitudine al fumo e anamnesi familiare positiva per l'osteoporosi. La conseguenza clinica dell'osteoporosi sono le fratture. Il rischio di fratture aumenta all'aumentare del numero dei fattori di rischio.
In base agli effetti sul cambiamento medio della DMO della colonna lombare, Risedronato sodico 35 mg (n=485) è risultato equivalente a Risedronato sodico 5 mg al giorno (n=480) nel corso di uno studio multicentrico in doppio cieco della durata di un anno condotto in donne in postmenopausa con osteoporosi.
Il programma clinico per il risedronato sodico somministrato una volta al giorno ha studiato l'effetto del risedronato sodico sul rischio di fratture vertebrali e dell'anca e ha compreso donne in fase di postmenopausa, sia precoce che tardiva, con o senza fratture. Sono state studiate dosi giornaliere di 2,5 mg e 5 mg e tutti i gruppi, inclusi quelli di controllo, ricevevano calcio e vitamina D (se i livelli basali erano bassi). Il rischio assoluto e relativo di nuove fratture vertebrali e dell'anca è stato stimato mediante l'impiego di un'analisi di tempo legato al primo evento.

- Due studi controllati con placebo (n=3661) hanno coinvolto donne in postmenopausa di età inferiore agli 85 anni con fratture vertebrali al basale. Il risedronato sodico 5 mg somministrato giornalmente per 3 anni ha ridotto il rischio di nuove fratture vertebrali rispetto al gruppo di controllo. In donne con almeno 2 fratture vertebrali o almeno 1 frattura vertebrale, la riduzione del rischio relativo è stata, rispettivamente, del 49% e del 41% (l'incidenza di nuove fratture vertebrali con il risedronato sodico è stata, rispettivamente, del 18,1% e dell'11,3%, con il placebo del 29,0% e del 16,3%). L'effetto del trattamento è stato osservato già al termine del primo anno di trattamento. I benefici sono stati dimostrati anche in donne con fratture multiple al basale. Il risedronato sodico 5 mg al giorno ha anche ridotto la perdita di statura annua rispetto al gruppo di controllo.

- Due ulteriori studi controllati con placebo hanno coinvolto donne in postmenopausa di età superiore ai 70 anni con o senza fratture vertebrali al basale. Sono state arruolate donne di 70-79 anni con punteggio T della DMO del collo del femore di <-3 DS (scala di riferimento del produttore, cioè -2,5 DS

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

utilizzando NHANES III) e almeno un altro fattore di rischio. Le donne con più di 80 anni potevano venire arruolate sulla base di almeno un fattore di rischio non scheletrico per la frattura dell'anca o di ridotta densità minerale ossea al collo del femore. La significatività statistica dell'efficacia del risedronato sodico rispetto al placebo viene raggiunta solo quando si raggruppano i due gruppi di trattamento con 2,5 mg e 5 mg. I risultati seguenti si basano soltanto su un'analisi *a posteriori* di sottogruppi definiti mediante la pratica clinica e l'attuale definizione dell'osteoporosi:

- nel sottogruppo di pazienti con punteggio T della DMO del collo del femore di ≤-2,5 DS (NHANES III) e almeno una frattura vertebrale al basale, il risedronato sodico somministrato per 3 anni ha ridotto il rischio di fratture dell'anca del 46% rispetto al gruppo di controllo (incidenza di fratture dell'anca nei gruppi combinati di risedronato sodico 2,5 mg e 5 mg del 3,8%, del 7,4% con il placebo);
- I dati suggeriscono che nelle pazienti molto anziane (>80 anni) si può osservare un livello di protezione più limitato. Ciò può essere dovuto alla crescente importanza di fattori non scheletrici per la frattura dell'anca con l'aumentare dell'età.

In questi studi, i dati analizzati come endpoint secondario hanno indicato una diminuzione del rischio di nuove fratture vertebrali in pazienti con diminuita DMO del collo del femore senza fratture vertebrali e in pazienti con diminuita DMO del collo del femore con o senza fratture vertebrali.

- Il Risedronato sodico 5 mg al giorno somministrato per 3 anni ha aumentato la densità minerale ossea (DMO) (rispetto al gruppo di controllo) della colonna lombare, del collo del femore, del trocantere e del polso e ha mantenuto la densità ossea a livello del terzo mediale del radio.
- In uno studio di follow-up della durata di un anno successivo a tre anni di trattamento con il risedronato sodico 5 mg/die si è osservata una rapida reversibilità dell'effetto di soppressione del risedronato sodico sulla velocità di turnover dell'osso.
- Campioni di biopsie ossee da donne in post-menopausa trattate con il risedronato sodico 5 mg al giorno per un tempo da 2 a 3 anni hanno mostrato la prevista moderata diminuzione del turnover osseo. L'osso formato nel corso del trattamento con il risedronato sodico presentava struttura lamellare e mineralizzazione ossea normali. Questi dati, insieme alla diminuita incidenza di fratture vertebrali di natura osteoporotica in donne con l'osteoporosi, sembrano indicare la mancanza di effetti dannosi sulla qualità dell'osso.

Rilevamenti endoscopici effettuati in un certo numero di pazienti affette da disturbi gastrointestinali di grado da moderato a severo, sia in gruppi trattati con il risedronato sodico che nei gruppi di controllo, non hanno evidenziato ulcere gastriche, duodenali o esofagee riconducibili al trattamento, in nessuno dei due gruppi, sebbene nel gruppo con il risedronato sodico siano stati riscontrati raramente casi di duodenite.

Trattamento dell'osteoporosi negli uomini
Il risedronato sodico 35 mg in monosomministrazione settimanale si è dimostrato efficace negli uomini con osteoporosi (di età tra i 36 e gli 84 anni) nel corso di uno studio controllato con placebo in doppio cieco della durata di 2 anni condotto su 284 pazienti (risedronato sodico 35 mg n = 191). Tutti i pazienti assumevano integratori di calcio e vitamina D.

Aumenti della DMO sono stati osservati già a 6 mesi dall'inizio del trattamento con il risedronato sodico. Dopo 2 anni di trattamento, il risedronato sodico 35 mg in monosomministrazione settimanale ha determinato un aumento medio della DMO della colonna lombare, del collo del femore, del trocantere e dell'anca totale rispetto al placebo. In questo studio non è stata dimostrata l'efficacia anti-frattura.

L'effetto sull'osso (aumento della DMO e diminuzione dei marcatori del turnover osseo) del risedronato sodico è simile negli uomini e nelle donne.

Popolazione pediatrica:
La sicurezza e l'efficacia del risedronato sodico è stata studiata in uno studio della durata di 3 anni (studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico a gruppo paralleli della durata di un anno seguito da due di trattamento on aperto) in pazienti pediatrici dai 4 anni di età a meno di 16 con osteogenesi imperfetta da lieve a moderata. In questo studio, i pazienti con peso da 10 a 30 kg sono stati trattati con risedronato 2,5 mg al giorno e i pazienti con peso superiore a 30 kg sono stati trattati con

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

risedronato 5 mg al giorno. Dopo il completamento della fase randomizzata in doppio cieco, controllata con placebo della durata di un anno è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo nella DMO della spina dorsale nel gruppo trattato con risedronato rispetto al gruppo trattato con placebo.; tuttavia nel gruppo trattato con risedronato è stato rilevato un aumento del numero di pazienti con almeno 1 nuova frattura vertebrale morfometrica (identificata con radiografia) rispetto al placebo. Durante il periodo in doppio cieco di un anno, la percentuale di pazienti che hanno riferito fratture cliniche è stato del 30.9% nel gruppo trattato con risedronato e del 49% nel gruppo placebo.

Nel periodo in aperto, in cui tutti i pazienti sono stati trattati con risedronato (dal mese 12 al mese 36), sono state riferite fratture cliniche dal 65,3% dei pazienti inizialmente randomizzati al gruppo placebo e dal 52,9% dei pazienti inizialmente randomizzati al gruppo trattato con risedronato. In generale I risultati sono insufficienti per supportare l'uso del risedronato sodico nei pazienti pediatrici con osteogenesi imperfetta da lieve a moderata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: l'assorbimento dopo una dose orale è relativamente rapido (t_{max} ~1 ora) ed è indipendente dalla dose nell'intervallo delle dosi studiate (studio con dose singola, da 2,5 a 30 mg; studi con dosi multiple, da 2,5 a 5 mg al giorno e fino a 50 mg una volta a settimana). La biodisponibilità orale media della compressa è dello 0,63% e diminuisce quando il risedronato sodico è somministrato con il cibo. La biodisponibilità è risultata simile negli uomini e nelle donne.

Distribuzione: nell'uomo, il volume di distribuzione medio allo stato stazionario è di 6,3 l/kg. Il legame con le proteine plasmatiche è del 24% circa.

Biotrasformazione: Non vi è evidenza che il risedronato sodico sia metabolizzato a livello sistemico.

Eliminazione: circa metà della dose assorbita viene escreta nelle urine entro le prime 24 ore e l'85% di una dose somministrata per via endovenosa è recuperato nelle urine dopo 28 giorni. La clearance renale media è di 105 ml/min e la clearance totale media è di 122 ml/min, la differenza è probabilmente attribuibile alla clearance dovuta all'adsorbimento sull'osso. La clearance renale non dipende dalla concentrazione e vi è una relazione lineare tra la clearance renale e la clearance della creatinina. Il risedronato sodico non assorbito viene eliminato immodificato nelle feci. Dopo una somministrazione orale, la curva concentrazione/tempo evidenzia tre fasi di eliminazione con un'emivita terminale di 480 ore.

Popolazioni speciali
Anziani: non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Pazienti che fanno uso di acido acetilsalicilico/FANS: nei pazienti che assumevano regolarmente acido acetilsalicilico o FANS (3 o più giorni alla settimana), l'incidenza di eventi avversi a carico del tratto gastrointestinale superiore nei pazienti trattati con il risedronato sodico è stata simile a quella riscontrata nei pazienti di controllo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso di studi tossicologici condotti nel ratto e nel cane sono stati osservati effetti tossici epatici dose-dipendenti con il risedronato sodico, principalmente come incremento degli enzimi epatici con alterazioni istologiche nel ratto. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. Tossicità testicolare è comparsa nel ratto e nel cane in seguito a esposizione considerata superiore rispetto all'esposizione terapeutica nell'uomo. Nei roditori sono stati frequentemente osservati casi di irritazione delle vie aeree superiori correlati alla dose. Effetti simili sono stati segnalati con altri bifosfonati. Sono stati osservati anche effetti sul tratto respiratorio inferiore nel corso di studi a lungo termine nei roditori, sebbene l'importanza clinica di questi risultati non sia chiara. In studi di tossicità riproduttiva effettuati a esposizioni vicine a quelle cliniche, sono state osservate variazioni dell'ossificazione a livello dello sterno e/o del cranio in feti di ratti trattati con il risedronato sodico, nonché ipocalcemia e mortalità nelle femmine gravide che hanno partorito. Non vi è

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

stata alcuna evidenza di teratogenesi con 3,2 mg/kg al giorno nel ratto e 10 mg/kg al giorno nel coniglio, sebbene i dati siano disponibili soltanto per un numero ristretto di conigli. La tossicità materna ha impedito la sperimentazione di dosi maggiori. Studi di genotossicità e carcinogenesi non hanno evidenziato alcun rischio particolare per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato

Rivestimento
Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400
Idrossipropilcellulosa
Ossido di ferro giallo (E172)
Macrogol 8000
Ossido di ferro rosso (E172)
Silice colloidale anidra

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.7 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparente in PVC/PE/PVdC/Alluminio in una scatola di cartone, in confezioni da 1, 2, 4, 10, 12 o 16 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l., via San Giuseppe 102, 21047 Saronno (VA)

8. NUMERO/I DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISIIONE IN COMMERCIO

AIC n.
040835098 - "35 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 1 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

040835100 - "35 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 2 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL
040835112 - "35 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 4 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL
040835124 - "35 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL
040835136 - "35 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 12 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL
040835148 - "35 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 16 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PE/PVDC-AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14/03/2012
Data del rinnovo più recente: 27/07/2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).