RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Opticalcio D3 35 mg + 1000 mg / 880 UI compresse rivestite con film + granulato effervescente.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 35 mg di risedronato sodico, (equivalenti a 32,5 mg di acido risedronico).
Ogni bustina di granulato effervescente contiene 1000 mg di calcio (equivalenti a 2500 mg di calcio carbonato) e 22 microgrammi (880 UI) di colecalciferolo (vitamina D_3).

Eccipienti con effetti noti:
Ogni compressa rivestita con film contiene 126,0 mg di lattosio monoidrato (equivalente a 119,7 mg di lattosio).
Ogni bustina di granulato effervescente contiene potassio (163 mg), saccarosio (3,6 mg), olio di semi di soia (0,7 mg) e sorbitolo (100 mg).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film
Compressa di risedronato: ovale, arancio chiaro, rivestita con film con RSN impresso su un lato e 35 mg sull'altro.

Granulato effervescente
Granuli effervescenti bianchi.

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).
Opticalcio D3 è destinato esclusivamente all'utilizzo nei pazienti per i quali si ritiene che l'apporto di calcio e vitamina D_3 inclusi nella confezione possa fornire un'adeguata integrazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Un ciclo settimanale di Opticalcio D3 consiste in una confezione con 1 compressa rivestita con film di Optinate 35 mg e 6 bustine di calcio/vitamina D_3.

<u>Posologia</u>

La dose raccomandata negli adulti è 1 compressa di Optinate 35 mg il primo giorno seguita, dal giorno successivo, da 1 bustina di calcio/vitamina D_3 al giorno per 6 giorni. Questa sequenza di 7 giorni si ripete ogni settimana a partire dalla compressa di Optinate 35 mg.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Modo di somministrazione

Optinate 35 mg (compressa arancio chiaro):

La compressa di Optinate 35 mg deve essere assunta per via orale lo stesso giorno ogni settimana.

L'assorbimento di risedronato sodico è influenzato dall'assunzione di cibo quindi, per assicurarne un assorbimento adeguato, i pazienti devono assumere la compressa di Optinate 35 mg:

- Prima della colazione: almeno 30 minuti prima del primo cibo, altro medicinale o bevanda della giornata (eccezione fatta per l'acqua di rubinetto).

La compressa deve essere deglutita intera e non sciolta o masticata. Per favorire il transito esofageo della compressa, assumere Optinate 35 mg con un bicchiere di acqua di rubinetto (≥ 120 ml) mantenendo il busto in posizione eretta. Una volta ingerita la compressa è necessario che i pazienti evitino di coricarsi per 30 minuti (vedere paragrafo 4.4).

Calcio/vitamina D_3 (bustina):

La bustina di calcio/vitamina D_3 deve essere assunta ogni giorno per 6 giorni a partire dal giorno dopo quello in cui è stata assunta la compressa di Optinate 35 mg. Il contenuto della bustina deve essere versato in un bicchiere di acqua di rubinetto, mescolato e bevuto al termine dell'effervescenza.

I pazienti devono essere informati che nel caso dimentichino di prendere una compressa di Optinate 35 mg devono prenderla la mattina del giorno successivo in accordo con le istruzioni posologiche. In questo caso particolare, i pazienti devono assumere la bustina di calcio/vitamina D_3 il giorno successivo. I pazienti devono essere informati che non devono mai assumere la compressa e la bustina lo stesso giorno.

I pazienti devono essere informati che nel caso si dimentichino di prendere una bustina di calcio/vitamina D_3 devono continuare a prendere una bustina al giorno a partire dal giorno in cui se ne ricordano. I pazienti devono essere informati che non devono prendere due bustine nello stesso giorno. Ogni bustina di calcio/vitamina D_3 non utilizzata alla fine del ciclo settimanale deve essere gettata via.

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

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in quanto la biodisponibilità, la distribuzione e l'eliminazione nei soggetti anziani (>60 anni) si sono rivelate simili a quelle nei soggetti più giovani. Ciò è stato dimostrato anche in pazienti molto anziane, ovvero di 75 anni ed oltre nella popolazione in postmenopausa.

Compromissione della funzionalità renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata. L'uso di risedronato sodico e calcio/vitamina D_3 è controindicato nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Popolazione pediatrica

L'uso di risedronato sodico non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni di età a causa dell'insufficienza dei dati su sicurezza ed efficacia (vedere anche il paragrafo 5.1).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi, alla soia, alle arachidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).
Ipercalcemia
Ipercalciuria
Malattie e/o condizioni (ad esempio, immobilizzazione prolungata) associate a ipercalcemia e/o ipercalciuria
Nefrolitiasi
Gravidanza ed allattamento
Grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml / min).
Ipervitaminosi D

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Risedronato sodico

Cibo, bevande (eccezione fatta per l'acqua di rubinetto) e medicinali contenenti cationi polivalenti (quali calcio, magnesio, ferro ed alluminio) possono interferire con l'assorbimento del risedronato sodico e non devono essere assunti contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5). Quindi la compressa di risedronato sodico (compressa arancio chiaro) deve essere assunta almeno 30 minuti prima di fare colazione, prendere altri medicinali o bere (vedere paragrafo 4.2). Per raggiungere l'efficacia desiderata, è necessario attenersi strettamente alle istruzioni sulla somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

L'efficacia dei bisfosfonati nel trattamento dell'osteoporosi è correlata alla presenza di una bassa densità minerale ossea (BDM) [T-score a livello dell'anca o della colonna vertebrale lombare ≤-2,5 deviazione standard (DS)] e/o a fratture prevalenti.

L'età avanzata o fattori clinici di rischio per le fratture da soli non costituiscono ragioni sufficienti per l'inizio del trattamento dell'osteoporosi con un bisfosfonato. L'evidenza a supporto dell'efficacia dei bisfosfonati compreso il risedronato sodico in pazienti molto anziani (più di 80 anni) è limitata (vedere paragrafo 5.1).

I bisfosfonati sono stati associati ad esofagiti, gastriti, ulcere esofagee e ulcere gastroduodenali. Si deve quindi prestare cautela:

- nei pazienti con anamnesi positiva per disturbi all'esofago che provocano un ritardo del transito esofageo o dello svuotamento gastrico, come restringimento o acalasia.
- nei pazienti incapaci di mantenere il busto eretto per almeno 30 minuti dal momento in cui assumono la compressa.
- se il risedronato viene somministrato a pazienti con disturbi, in corso o di recente insorgenza, a carico dell'esofago o dell'apparato gastrointestinale superiore (compreso l'esofago di Barrett noto).

I medici devono sottolineare ai pazienti l'importanza di prestare attenzione alle istruzioni sulla somministrazione e fare attenzione alla comparsa di qualsiasi segno o sintomo che indichi una possibile reazione esofagea. I pazienti devono essere informati che nel caso sviluppino sintomi di irritazione esofagea quali disfagia, dolore alla deglutizione, dolore retrosternale o comparsa/aggravamento di bruciori di stomaco, devono rivolgersi tempestivamente ad un medico.

È necessario correggere l'ipocalcemia prima dell'inizio della terapia con Opticalcio D_3. È inoltre necessario correggere altri disturbi del metabolismo minerale ed osseo (quali disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D) quando si inizia la terapia con Opticalcio D_3.

In pazienti con cancro in trattamento con regimi comprendenti i bisfosfonati somministrati principalmente per via endovenosa è stata segnalata osteonecrosi della mandibola e/o mascella,

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

generalmente associata ad estrazione dentale e/o infezione locale (osteomielite inclusa). Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi. L'osteonecrosi della mandibola e/o mascella è stata anche riportata in pazienti con osteoporosi in trattamento con i bisfosfonati orali.

Prima di iniziare il trattamento con i bisfosfonati in pazienti con concomitanti fattori di rischio (come cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale) deve essere presa in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive.

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

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

Nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata o con anamnesi di ipercalciuria da assorbimento o renale, nefrocalcinosi, formazione di calcoli renali o ipofosfatemia; la funzione renale e le concentrazioni sierica ed urinaria del calcio e del fosfato devono essere regolarmente monitorate.

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

<u>Calcio carbonato/vitamina D_3</u>

La vitamina D_3 deve essere usata con cautela in pazienti con funzionalità renale compromessa e devono essere monitorati gli effetti sui livelli di calcio e fosfati. Deve essere tenuto in considerazione il rischio di calcificazione dei tessuti molli. In pazienti con insufficienza renale grave, la vitamina D come colecalciferolo non viene metabolizzata normalmente e deve quindi essere utilizzata un'altra forma di vitamina D (vedere paragrafo 4.3).

Durante il trattamento a lungo termine, devono essere monitorati i livelli sierici ed urinari di calcio ela funzione renale deve essere monitorata attraverso la misurazione della creatinina sierica. Il monitoraggio è particolarmente importante nei pazienti anziani in trattamento concomitante con glicosidi cardiaci o diuretici (vedere paragrafo 4.5) e nei pazienti con una marcata predisposizione alla formazione di calcoli. Il trattamento deve essere ridotto o sospeso se il calcio nelle urine supera le 7,5

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

mmol/24 ore (300 mg/24 ore). In caso di ipercalcemia o segni di insufficienza renale deve essere interrotto il trattamento con le bustine di calcio/vitamina D_3.

In caso di prescrizione di prodotti medicinali contenenti vitamina D deve essere tenuta in considerazione la dose di vitamina D_3 nelle bustine. Dosi supplementari di calcio o vitamina D devono essere assunte sotto stretto controllo medico. In tali casi, è necessario monitorare frequentemente i livelli sierici di calcio e l'escrezione urinaria di calcio.

Le bustine di calcio/vitamina D_3 devono essere usate con cautela nei pazienti affetti da sarcoidosi a causa del rischio di aumentato metabolismo della vitamina D nel suo metabolita attivo. In questi pazienti, devono essere monitorati i livelli sierici di calcio e l'escrezione urinaria di calcio.

Le bustine di calcio/vitamina D_3 devono essere usate con cautela nei pazienti immobilizzati e affetti da osteoporosi a causa dell'aumento del rischio di ipercalcemia. Il trattamento con calcio/vitamina D_3 può essere sospeso nel caso di immobilizzazione prolungata e ripreso solo quando il paziente torna ad avere mobilità.

Questo farmaco contiene sorbitolo e saccarosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio, o con insufficienza di sucrasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene potassio (163 mg per bustina). Ciò deve essere tenuto in considerazione nei pazienti con ridotta funzionalità renale o nei pazienti a dieta potassio controllata.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Risedronato sodico

Non sono stati condotti studi sulle interazioni con altri trattamenti, tuttavia negli studi clinici non si sono osservate interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali.

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

Il risedronato sodico non è metabolizzato a livello sistemico, non induce gli enzimi del citocromo P-450 ed ha un basso legame per le proteine.

Negli studi di fase III sul risedronato sodico a somministrazione giornaliera nel trattamento dell'osteoporosi, rispettivamente il 33% e il 45% delle pazienti hanno assunto acido acetilsalicilico o altri farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS). Nello studio di fase III con il dosaggio settimanale nelle donne in postmenopausa, rispettivamente il 57% ed il 40% delle pazienti hanno assunto acido acetilsalicilico o altri farmaci antiinfiammatori non steroidei. Tra i pazienti trattati regolarmente con 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 risedronato sodico è risultata simile a quella nel gruppo di controllo.

Se ritenuto opportuno, il risedronato sodico può essere usato in concomitanza con la terapia estrogenica sostitutiva (solo per le donne).

Calcio carbonato/vitamina D_3

I diuretici tiazidici riducono l'escrezione urinaria di calcio. A causa dell'aumento del rischio di ipercalcemia deve essere regolarmente monitorato il calcio sierico durante l'uso concomitante di diuretici tiazidici.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

I corticosteroidi sistemici riducono l'assorbimento del calcio. Durante l'uso concomitante, può essere necessario aumentare la dose di calcio.

Il calcio carbonato può interferire con l'assorbimento delle preparazioni a base di tetracicline somministrate in concomitanza. Per questa ragione, le preparazioni a base di tetracicline devono essere somministrate almeno due ore prima o quattro-sei ore dopo l'assunzione orale di calcio carbonato /vitamina D_3.

L'ipercalcemia può aumentare la tossicità della digitale e di altri glicosidi cardiaci (rischio di disritmia) durante il trattamento con calcio associato a vitamina D_3. Tali pazienti devono essere monitorati tramite elettrocardiogramma (ECG) e misura dei livelli sierici di calcio.

Se viene usato in concomitanza il sodio fluoruro, questa preparazione deve essere somministrata almeno tre ore prima dell'assunzione di calcio carbonato/vitamina D_3 in quanto l'assorbimento gastrointestinale potrebbe esserne ridotto.

L'acido ossalico (presente negli spinaci e nel rabarbaro) e l'acido fitico (presente nei cereali integrali) possono inibire l'assorbimento del calcio attraverso la formazione di composti insolubili con gli ioni calcio. Il paziente non deve assumere prodotti che contengano calcio nelle due ore che seguono il consumo di alimenti ad alta concentrazione di acido ossalico e fitico.

Il trattamento simultaneo con resine a scambio ionico come la colestiramina o con lassativi come l'olio di paraffina può ridurre l'assorbimento gastrointestinale della vitamina D.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Questo medicinale è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Risedronato sodico

Non vi sono dati sufficienti sull'uso di risedronato sodico in donne in gravidanza. Studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Studi condotti su animali indicano che una piccola quantità di risedronato sodico passa nel latte materno. Il risedronato sodico non deve essere somministrato in gravidanza o in donne che allattano al seno.

Calcio carbonato /vitamina D_3

Durante la gravidanza l'assunzione giornaliera non deve superare i 1500 mg di calcio e 600 UI di colecalciferolo (15 µg vitamina D_3). Non vi sono indicazioni che la vitamina D a dosi terapeutiche sia teratogena nell'uomo. Studi su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva con alta dosi di vitamina D. In donne in gravidanza deve essere evitato il sovradosaggio di calcio e vitamina D in quanto l'ipercalcemia permanente è stata correlata ad effetti indesiderati sullo sviluppo del feto. Il calcio e la vitamina D_3 passano nel latte materno. Opticalcio D3 granulato effervescente non deve essere assunto durante la gravidanza e l'allattamento.

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

Opticalcio D3 non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Risedronato sodico

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Il risedronato sodico è stato studiato in studi clinici di fase III che hanno coinvolto più di 15.000 pazienti. La maggior parte degli effetti indesiderati riscontrati nel corso degli studi clinici è stata di grado lieve o moderato e di solito non ha richiesto l'interruzione della terapia.

Gli effetti indesiderati verificatisi durante gli studi clinici di fase III nelle donne con osteoporosi postmenopausale trattate fino a 36 mesi con risedronato sodico alla dose di 5 mg/die (n=5020) o con placebo (n=5048), e considerati possibilmente o probabilmente associati al risedronato sodico, sono elencati utilizzando la seguente definizione (le incidenze rispetto al placebo sono indicate tra parentesi): molto comuni (≥1/10); comuni (≥1/100; <1/10); non comuni (≥1/1000; <1/100); rari (≥1/10.000; <1/1000); molto rari (<1/10.000).

Patologie del sistema nervoso
Comuni: cefalea (1,8% vs. 1,4%)

Patologie dell'occhio
Non comuni: irite*

Patologie gastrointestinali
Comuni: 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 comuni: 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%).
Rari: glossite (<0,1% vs. 0,1%), stenosi esofagea (<0,1% vs. 0,0%).

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

Esami diagnostici
Rari: anormalità nei test di funzionalità epatica *

* Nessuna incidenza rilevante dagli studi clinici di fase III nell'osteoporosi; la frequenza è basata sui dati di effetti indesiderati/laboratorio/rechallenge provenienti da studi clinici precedenti.

In uno studio multicentrico, in doppio cieco, della durata di 1 anno, di confronto tra risedronato sodico 5 mg al giorno (n=480) e risedronato sodico 35 mg una volta alla settimana (n=485) in donne in postmenopausa affette da osteoporosi, i profili complessivi di tollerabilità e sicurezza sono risultati simili. Sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati aggiuntivi considerati dallo sperimentatore come possibilmente o probabilmente associati al farmaco (incidenza maggiore nel gruppo risedronato 35 mg rispetto al gruppo risedronato sodico 5 mg): disturbi gastrointestinali (1,6% vs. 1,0%) e dolore (1,2% vs. 0,8%)

Parametri di laboratorio
In alcuni pazienti sono state osservate iniziali diminuzioni a carattere lieve, transitorio e asintomatico, dei livelli sierici di calcio e fosfato.

I seguenti ulteriori effetti indesiderati sono stati segnalati durante la commercializzazione (frequenza non nota):

Patologie dell'occhio
irite, uveite.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
osteonecrosi della mandibola e/o mascella.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

reazioni cutanee e di ipersensibilità, compresi angioedema, rash generalizzato, orticaria e reazioni cutanee bollose, di cui alcune gravi inclusi casi isolati di sindrome di Stevens Johnson, di necrolisi epidermica tossica e vasculite leucocitoclastica.
Perdita di capelli e/o peli

Disturbi del sistema immunitario
reazioni anafilattiche

Patologie epatobiliari
gravi patologie epatiche. Nella maggior parte dei casi segnalati i pazienti erano in trattamento anche con altri prodotti noti per indurre patologie epatiche.

Durante l'esperienza post-marketing sono state riportate le seguenti reazioni (frequenza rara):
Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bisfosfonati).

Calcio carbonato /vitamina D_3
Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito, secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza, secondo la definizione: molto comuni (≥1/10); comuni (≥1/100; <1/10); non comuni (≥1/1000; <1/100); rari (≥1/10.000; <1/1000); molto rari (<1/10.000).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Non comuni ipercalcemia e ipercalciuria

Patologie gastrointestinali
Rari stipsi, flatulenza, nausea, dolore addominale e diarrea.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Rari prurito, eruzione cutanea e orticaria

4.9 Sovradosaggio

Risedronato sodico

Non sono disponibili dati sul trattamento di casi di sovradosaggio con risedronato sodico.

In caso di sovradosaggio, si possono prevedere diminuzioni del calcio sierico. Alcuni di questi pazienti possono anche presentare 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 casi di sovradosaggio, è possibile prendere in considerazione una lavanda gastrica al fine di rimuovere il risedronato sodico non assorbito.

Calcio carbonato di calcio/vitamina D_3

Il sovradosaggio può causare ipervitaminosi, ipercalciuria e ipercalcemia. I sintomi di ipercalcemia possono includere anoressia, sete, nausea, vomito, stipsi, dolore addominale, debolezza muscolare, affaticamento, disturbi mentali, polidipsia, poliuria, dolore osseo, nefrocalcinosi, calcoli renali e in casi gravi, aritmie cardiache. Un'ipercalcemia grave può provocare coma e morte. Livelli di calcio persistentemente elevati possono causare danno renale irreversibile e calcificazione dei tessuti molli.

Trattamento dell'ipercalcemia
Il trattamento con il calcio deve essere interrotto. Deve essere interrotto il trattamento con diuretici tiazidici, litio, vitamina A, vitamina D_3 e glicosidi cardiaci. Svuotamento dello stomaco in pazienti non coscienti. Reidratazione e, in base alla gravità, trattamenti isolati o in associazione con diuretici

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

dell'ansa, bisfosfonati, calcitonina e corticosteroidi. Devono essere monitorati gli elettroliti sierici, la funzionalità renale e la diuresi. In casi gravi deve essere fatto un ECG e deve essere monitorata la pressione venosa centrale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: Bisfosfonati, associazioni, codice ATC: M05BB04.

Risedronato sodico

Meccanismo d'azione

Il risedronato sodico è un piridinilbisfosfonato che si fissa all'idrossiapatite dell'osso e inibisce il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti. Il turnover osseo viene ridotto mentre l'attività osteoblastica e la mineralizzazione ossea vengono mantenute.

Effetti farmacodinamici
In studi preclinici, il risedronato sodico ha mostrato una potente azione anti-osteoclastica e antiriassorbimento, determinando un aumento dose dipendente della massa ossea e della resistenza biomeccanica dell'osso. L'attività del risedronato sodico è stata confermata da misurazioni degli indici biochimici del turnover osseo durante studi farmacodinamici e clinici. In studi condotti su donne in postmenopausa, sono state osservate diminuzioni degli indici biochimici del turnover osseo entro il primo mese che hanno raggiunto il livello massimo entro 3-6 mesi. Le diminuzioni di tali indici sono risultate simili con Optinate 35 mg e Optinate 5 mg/die dopo 12 mesi.

Efficacia e sicurezza clinica

Terapia dell'osteoporosi postmenopausale:

Molti fattori di rischio tra cui ridotta massa ossea, ridotta densità minerale ossea, menopausa anticipata, abitudine al fumo e anamnesi familiare di osteoporosi, sono associati all'osteoporosi postmenopausale. La conseguenza clinica dell'osteoporosi è la maggior incidenza di fratture. Il rischio di fratture aumenta con l'aumentare dei fattori di rischio.

In base agli effetti sulla DMO a livello della colonna vertebrale lombare, Optinate 35 mg/settimana (n=485) si è dimostrato equivalente ad Optinate 5 mg/die (n=480) nel corso di uno studio multicentrico, in doppio cieco, della durata di un anno, in donne in postmenopausa affette da osteoporosi.

Il programma di sviluppo clinico del risedronato sodico a somministrazione giornaliera ha valutato gli effetti del risedronato sodico sul rischio di fratture dell'anca e vertebrali ed ha incluso donne in postmenopausa, sia precoce che tardiva, con o senza fratture. Sono state valutate dosi di 2,5 e 5 mg al giorno e tutti i gruppi, inclusi quelli di controllo, ricevevano calcio e vitamina D (se i livelli basali risultavano bassi). Il rischio assoluto e relativo di nuove fratture vertebrali e dell'anca è stato calcolato mediante l'impiego di un'analisi "*time to first event*".

Due studi (n=3661) controllati verso placebo hanno arruolato donne in postmenopausa d'età inferiore agli 85 anni con fratture vertebrali al basale. Il risedronato sodico 5 mg al giorno somministrato per 3 anni ha determinato la riduzione del rischio di nuove fratture vertebrali rispetto al gruppo di controllo. In donne con almeno 2 fratture vertebrali o 1 frattura vertebrale, la riduzione del rischio relativo di nuove fratture è stata del 49% e del 41% rispettivamente (l'incidenza di nuove fratture vertebrali con risedronato sodico è stata del 18,1% e 11,3% rispettivamente, mentre con placebo del 29% e 16,3% rispettivamente). L'effetto del trattamento è stato osservato già dalla fine del

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

primo anno di terapia. 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 staturale annua rispetto al gruppo di controllo.

- Due ulteriori studi controllati verso placebo hanno arruolato donne in postmenopausa d'età superiore ai 70 anni con o senza fratture vertebrali al basale. Sono state arruolate donne di 70-79 anni con un T-score della DMO del collo del femore <-3 DS (secondo la scala di riferimento fornita dal produttore e corrispondente a –2,5 DS NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) ed almeno un altro fattore di rischio. Le donne con 80 o più anni potevano essere arruolate sulla base di almeno un fattore di rischio di tipo non scheletrico per la frattura dell'anca o in base ad una diminuita densità minerale del collo del femore. Dal punto di vista statistico l'efficacia del risedronato sodico nei confronti del placebo è stata raggiunta solo quando i due gruppi trattati con 2,5 e 5 mg sono stati combinati. I risultati seguenti si basano solo sull'analisi a posteriori di sottogruppi di pazienti scelti da casi clinici o sull'attuale definizione di osteoporosi:
  - Nel sottogruppo di pazienti con il T-score della DMO del collo del femore ≤-2,5 DS (NHANES III) e con almeno una frattura vertebrale al basale, il risedronato sodico somministrato per tre anni ha ridotto il rischio di frattura dell'anca nel 46% dei casi rispetto al gruppo di controllo (l'incidenza delle fratture d'anca nei gruppi trattati con risedronato sodico 2,5 mg e 5 mg è stata del 3,8%, con placebo del 7,4%);
  - I dati suggeriscono che nei pazienti più anziani (≥ 80 anni) può essere osservata una protezione più limitata. Questo può essere conseguenza dell'accresciuta importanza dei fattori di rischio non scheletrici per la frattura dell'anca con il passare degli anni.
  - In questi studi, l'analisi degli endpoint secondari ha messo in evidenza la diminuzione del rischio di nuove fratture vertebrali in pazienti con una diminuita DMO del collo del femore senza fratture vertebrali ed 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 incrementato la densità minerale ossea (DMO) della colonna lombare, del collo del femore, del trocantere e del polso rispetto al gruppo di controllo e ha mantenuto la densità ossea a livello del terzo distale del radio.

- Nell'anno successivo all'interruzione della terapia, dopo tre anni di trattamento con risedronato sodico 5 mg al giorno, si è osservata una rapida inversione degli effetti soppressivi del risedronato sodico sulla velocità di turnover dell'osso.

- Le biopsie ossee effettuate su donne in postmenopausa, trattate con risedronato sodico 5 mg al giorno per 2-3 anni hanno confermato la prevista moderata diminuzione del turnover osseo. Il tessuto osseo durante il trattamento con risedronato sodico è risultato avere una struttura lamellare e tasso di mineralizzazione ossea normali. Questi dati, insieme alla diminuita incidenza di fratture vertebrali di natura osteoporotica, in donne con osteoporosi, sembra confermare l'assenza di effetti dannosi sulla qualità dell'osso.

- Rilevamenti endoscopici effettuati su di un certo numero di pazienti, sia in terapia con risedronato sodico sia appartenenti al gruppo di controllo, affette da vari disturbi gastrointestinali di entità da moderata a grave, non hanno evidenziato ulcere esofagee, gastriche o duodenali correlabili alla terapia, sebbene nel gruppo risedronato sodico si siano osservati non comunemente casi di duodenite.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del risedronato sodico sono state valutate in uno studio della durata di 3 anni (randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, multicentrico, a gruppi paralleli della durata di un anno, seguito da 2 anni di trattamento in aperto) nei pazienti pediatrici di età compresa tra 4 anni e meno di 16 anni con lieve o moderata osteogenesi imperfetta. In questo studio i pazienti che

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

pesavano tra i 10 e i 30 kg hanno ricevuto 2,5 mg al giorno di risedronato ed i pazienti che pesavano più di 30 kg hanno ricevuto 5 mg al giorno di risedronato.

Dopo il completamento della sua fase randomizzata, in doppio-cieco, controllata verso placebo, della durata di un anno, è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo della DMO della colonna lombare nel gruppo risedronato rispetto al gruppo placebo; tuttavia è stato osservato un aumento del numero di pazienti con almeno 1 nuova frattura vertebrale morfometrica (valutata radiograficamente) nel gruppo risedronato rispetto al placebo.
Durante il periodo di un anno in doppio cieco la percentuale di pazienti che ha riportato fratture cliniche era del 30,9% nel gruppo risedronato e del 49,0% nel gruppo placebo. Nel periodo in aperto quando tutti i pazienti hanno ricevuto risedronato (dal mese 12 al mese 36), sono state riportate fratture cliniche dal 65,3 % dei pazienti inizialmente randomizzati nel gruppo placebo e dal 52,9% dei pazienti inizialmente randomizzati nel gruppo risedronato. Nel complesso, i risultati non supportano l'utilizzo di risedronato sodico in pazienti pediatrici affetti da lieve o moderata osteogenesi imperfetta.

Calcio carbonato di calcio/vitamina D_3

In caso di carenza di calcio, l'assunzione orale di integratori di calcio sostiene il processo di rimineralizzazione dello scheletro. La vitamina D_3 aumenta l'assorbimento intestinale di calcio.

La somministrazione di calcio e vitamina D_3 contrasta l'aumento dell'ormone paratiroideo (PTH) che è causato dalla carenza di calcio che provoca aumento del riassorbimento osseo.

Uno studio clinico su pazienti ricoverati affetti da carenza di vitamina D hanno indicato che una dose giornaliera di granulato effervescente di 1000 mg di calcio/880 UI di colecalciferolo per sei mesi ha normalizzato il valore del metabolita 25-idrossilato della vitamina D_3 e ha ridotto l'iperparatiroidismo secondario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Risedronato sodico

Assorbimento
L'assorbimento di una dose orale è relativamente rapido (t_{max} ~1 ora) ed è indipendente dalla dose nell'ambito dei dosaggi studiati (studio con dose singola da 2,5 a 30 mg; studi con somministrazioni ripetute da 2,5 a 5mg/die e fino a 50 mg/settimana). La biodisponibilità orale della compressa è mediamente dello 0,63% e diminuisce quando il risedronato sodico viene somministrato con il cibo. La biodisponibilità è risultata simile in uomini e donne.

Distribuzione
Il volume di distribuzione medio allo stato stazionario nell'essere umano è di 6,3 l/kg. La frazione di farmaco legata alle proteine plasmatiche è di circa il 24%.

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

Eliminazione
Circa metà della dose assorbita viene eliminata attraverso le urine entro 24 ore, mentre l'85% di una dose somministrata per via endovenosa viene eliminata nelle urine dopo 28 giorni. La clearance renale media è 105 ml/min e la clearance totale media è 122 ml/min: la differenza è probabilmente attribuibile alla clearance dovuta all'adsorbimento sull'osso. La clearance renale non è dipendente dalla concentrazione ed esiste una relazione lineare tra la clearance renale e la clearance della creatinina. Il risedronato sodico non assorbito viene eliminato immodificato attraverso le feci. Dopo

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

somministrazione orale la curva concentrazione-tempo mostra tre fasi di eliminazione con una emivita terminale di 480 ore.

Popolazioni particolari
Pazienti anziani
Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Pazienti trattati con acido acetilsalicilico o altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)
Tra i pazienti che assumevano regolarmente (3 o più giorni a settimana) acido acetilsalicilico o altri FANS, l'incidenza di eventi avversi a livello del tratto gastrointestinale superiore, nei soggetti trattati con risedronato sodico, è risultata simile a quella del gruppo di controllo (vedere il paragrafo 4.5).

Calcio carbonato

Assorbimento
Il sale di calcio contenuto nei granuli effervescenti viene trasformato in calcio citrato durante la dissoluzione. Il calcio citrato è ben assorbito dal 30% al 40% circa della dose ingerita.

Distribuzione e biotrasformazione
Il 99% del calcio presente nell'organismo è concentrato nella matrice rigida delle ossa e dei denti. Il restante 1% è presente nei liquidi intra ed extracellulari. Circa il 50% del contenuto totale di calcio nel sangue è fisiologicamente attivo nella forma ionizzata con circa il 10% forma complessi con citrato, fosfato o altri anioni, mentre il rimanente 40% è legato alle proteine, principalmente all'albumina.

Eliminazione
Il calcio viene eliminato attraverso le feci, l'urina ed il sudore. L'escrezione renale dipende dalla filtrazione glomerulare e dal riassorbimento tubulare del calcio.

Vitamina D_3

Assorbimento
La vitamina D è immediatamente assorbita nell'intestino tenue.

Distribuzione e biotrasformazione
Il colecalciferolo e i suoi metaboliti circolano nel sangue legati ad una globulina specifica. Il colecalciferolo viene trasformato nel fegato, mediante idrossilazione, nella forma attiva 25-idrossicolecalciferolo. Viene poi ulteriormente trasformato nei reni a 1,25 idrossicolecalciferolo. L'1,25idrossicolecalciferolo è il metabolita responsabile dell'aumentato assorbimento del calcio. La vitamina D non metabolizzata viene immagazzinata nei tessuti adiposo e muscolare.

Eliminazione
La vitamina D è escreta nelle feci e nell'urina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Risedronato sodico

Nel corso degli studi tossicologici condotti sui ratti e sui cani, sono stati osservati effetti epatotossici del risedronato sodico dose dipendenti, principalmente come incremento degli enzimi, con alterazioni istologiche nel ratto. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. Nel ratto e nel cane si è verificata tossicità testicolare per esposizioni considerate superiori all'esposizione terapeutica nell' uomo. Nei roditori è stata spesso notata comparsa di irritazione dose-dipendente alle vie aeree superiori. Effetti simili sono stati segnalati con altri bisfosfonati. In studi a lungo termine su roditori sono stati osservati effetti sul tratto respiratorio inferiore , tuttavia la rilevanza clinica di questi risultati non è chiara. Negli studi di tossicità riproduttiva per esposizioni prossime a quelle cliniche, sono state

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

osservate variazioni dell'ossificazione a livello sternale e/o cranico nei feti dei ratti trattati e ipocalcemia e mortalità nelle femmine trattate che hanno partorito. Non vi è alcuna prova di teratogenesi alla dose di 3,2 mg/kg/die nel ratto e a quella di 10 mg/kg/die nel coniglio, sebbene i dati siano disponibili solo su un numero limitato di conigli. La tossicità materna ha impedito lo studio di dosi maggiori. Gli studi sulla genotossicità e sulla carcinogenesi non hanno mostrato alcun rischio particolare per l'essere umano.

Calcio carbonato/vitamina D_3

In studi su animali è stata osservata, teratogenicità a dosi molto superiori rispetto all'intervallo terapeutico usato nell'uomo (vedere paragrafo 4.6). Non ci sono altre informazioni rilevanti ai fini della valutazione della sicurezza in aggiunta a quanto previsto in altre parti dell'RCP.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compressa rivestita con film

Nucleo della compressa: lattosio monoidrato
cellulosa microcristallina
crospovidone A
magnesio stearato

Rivestimento: ipromellosa
macrogol
idrossipropilcellulosa
silicio diossido
titanio diossido E171
ferro ossido giallo E172
ferro ossido rosso E172

Granulato effervescente:
acido citrico anidro
acido malico
gluconolattone
maltodestrine
ciclamato di sodio
saccarina sodica
sorbitolo E420
mannitolo E421
destrina, acacia,
olio di limone naturale
aroma di lime naturale
amido di riso
potassio carbonato
tocoferolo (tutti gli α recemi)
olio di semi di soia idrogenato
gelatina
saccarosio
amido di mais.

6.2 Incompatibilità

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Multi-confezione costituita da una scatola esterna contenente singole unità settimanali (confezioni di cartone).

Ogni confezione settimanale contiene:
Blister di PVC trasparente/alluminio contenente una compressa
Sei bustine (foglio accoppiato carta/alluminio) contenenti il granulato effervescente

Scatole:
1 unità settimanale: 1 x (1 compressa rivestita con film + 6 bustine di granulato effervescente)
2 unità settimanali: 2 x (1 compressa rivestita con film + 6 bustine di granulato effervescente)
4 unità settimanali: 4 x (1 compressa rivestita con film + 6 bustine di granulato effervescente)
12 3x4 unità settimanali: 12 x (1 compressa rivestita con film + 6 bustine di granulato effervescente)
16 4x4 unità settimanali: 16 x (1 compressa rivestita con film + 6 bustine di granulato effervescente)

È possibile che non tutte le scatole siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-aventis SpA
Viale L. Bodio 37/B – 20158 Milano

8 NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

35 mg + 1000 mg / 880 UI compresse rivestite con film + granulato effervescente, 1 x (1 compressa rivestita con film + 6 bustine di granulato effervescente) AIC 040372017/M

35 mg + 1000 mg / 880 UI compresse rivestite con film + granulato effervescente, 2 x (1 compressa rivestita con film + 6 bustine di granulato effervescente) AIC 040372029/M

35 mg + 1000 mg / 880 UI compresse rivestite con film + granulato effervescente, 4 x (1 compressa rivestita con film + 6 bustine di granulato effervescente) AIC 040372031/M

35 mg + 1000 mg / 880 UI compresse rivestite con film + granulato effervescente, 12 x (1 compressa rivestita con film + 6 bustine di granulato effervescente) AIC 040372043/M

35 mg + 1000 mg / 880 UI compresse rivestite con film + granulato effervescente, 16 x (1 compressa rivestita con film + 6 bustine di granulato effervescente) AIC 040372056/M

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

9 Data della Prima Autorizzazione/Rinnovo dell'Autorizzazione

21/03/2011 - Rinnovo 13/10/2011

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO: Giugno 2013

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'Art. 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).