

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RISEDRONATO PFIZER 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di risedronato sodico (come risedronato sodico emipentaidrato), equivalenti a 4,64 mg di acido risedronico.

Eccipiente(i) con effetti noti: Ogni compressa rivestita con film contiene 24,6 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film, biconvesse, rotonde, gialle, con il bordo smussato e con inciso "X" su un lato e "61" sull'altro.

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.

Prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale nelle donne ad aumentato rischio di osteoporosi (vedere paragrafo 5.1).

Mantenimento o aumento della massa ossea nelle donne in postmenopausa in terapia corticosteroidica sistemica per periodi prolungati (oltre i tre mesi) con una dose uguale o superiore a 7,5 mg/die di prednisone o composti equivalenti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose giornaliera raccomandata per gli adulti è di una compressa da 5 mg per via orale. L'assorbimento del Risedronato Pfizer è influenzato dal cibo, quindi, per assicurarne un assorbimento adeguato, i pazienti devono assumere Risedronato Pfizer:

- Prima della colazione: almeno 30 minuti prima di ingerire cibo, altri prodotti medicinali o bevande (ad eccezione dell'acqua liscia) per la prima volta nella giornata.

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

- Tra i pasti: Risedronato Pfizer deve essere assunto almeno 2 ore prima o almeno 2 ore dopo qualsiasi cibo, prodotto medicinale o bevanda (ad eccezione dell'acqua liscia).

- Alla sera: Risedronato Pfizer deve essere assunto almeno 2 ore dopo aver ingerito l'ultimo cibo, prodotto medicinale o bevanda della giornata (ad eccezione dell'acqua liscia). Risedronato Pfizer deve essere assunto almeno 30 minuti prima di coricarsi.

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

Le compresse devono essere deglutite intere e non succhiate o masticate. Per favorire il transito esofageo della compressa, assumere Risedronato Pfizer con un bicchiere di acqua liscia (>120 ml) mantenendo il busto in posizione eretta. Una volta ingerita la compressa è necessario che i pazienti evitino di coricarsi nei successivi 30 minuti dall'assunzione del medicinale (vedere paragrafo 4.4).

Deve essere presa in considerazione l'integrazione di calcio e vitamina D in caso di apporto dietetico inadeguato.

Pazienti anziani: Non è necessario alcun aggiustamento della dose in quanto la biodisponibilità, la distribuzione e l'eliminazione in soggetti anziani (> 60 anni) si sono rivelate simili a quelle nei soggetti più giovani.

Pazienti con compromissione della funzione renale: non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione della funzione renale da lieve a moderata. L'uso di risedronato sodico è controindicato in pazienti con grave compromissione della funzione 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 in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età a causa dell'insufficienza dei dati su sicurezza ed efficacia (vedere anche il paragrafo 5.1).

La durata ottimale del trattamento dell'osteoporosi con bifosfonati non è stata stabilita. La necessità di un trattamento continuato deve essere rivalutata periodicamente sulla base del rapporto benefici/rischi del risedronato sodico nei singoli pazienti, specialmente dopo 5 o più anni di trattamento.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al risedronato sodico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza ed allattamento.

Grave compromissione della funzione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Cibo, bevande (fatta eccezione per l'acqua liscia) e prodotti medicinali contenenti cationi polivalenti (quali calcio, magnesio, ferro e alluminio) interferiscono con l'assorbimento dei bifosfonati e non devono essere assunti contemporaneamente a Risedronato Pfizer (vedere paragrafo 4.5). Per ottenere l'efficacia desiderata, è necessario attenersi strettamente alle istruzioni sulla somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

L'efficacia dei bifosfonati nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale è correlata alla presenza di una bassa densità minerale ossea (DMO) (T-score della DMO per l'anca o per la colonna vertebrale lombare < -2,5 DS) e/o prevalenza di fratture.

L'età avanzata o fattori clinici di rischio per fratture non sono, da soli, sufficienti a giustificare l'inizio del trattamento dell'osteoporosi con un bifosfonato.

L'evidenza a supporto dell'efficacia dei bifosfonati, compreso Risedronato Pfizer, in donne molto anziane (più di 80 anni) è limitata (vedere paragrafo 5.1).

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

- In pazienti con anamnesi positiva per disturbi all'esofago che provocano un ritardo del transito esofageo o dello svuotamento gastrico, come restringimento o acalasia.
- In pazienti incapaci di mantenere il busto eretto per almeno 30 minuti dal momento in cui viene assunta 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 (incluso l'esofago di Barrett).

I medici devono sottolineare ai pazienti l'importanza di prestare attenzione alle istruzioni sulla somministrazione e 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 Risedronato Pfizer. È inoltre necessario correggere altri disturbi delle ossa e del metabolismo minerale (per es. disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D) quando si inizia la terapia con Risedronato Pfizer.

Osteonecrosi della mascella, generalmente associata a estrazione dentaria e/o a infezione locale (osteomielite inclusa), è stata riportata in pazienti con cancro, in trattamento con regimi comprendenti i bifosfonati somministrati principalmente per via endovenosa. Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi. Osteonecrosi della mascella è stata anche riportata in pazienti con osteoporosi in trattamento con i bifosfonati orali.

Prima di iniziare il trattamento con i bifosfonati 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. In pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della mascella durante la terapia con i bifosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare il problema. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentale, non ci sono dati disponibili che suggeriscono che l'interruzione del trattamento con i bifosfonati riduce il rischio di osteonecrosi della 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 del femore atipiche

Sono stati riportati casi di fratture atipiche diafisarie e sottotrocanteriche del femore durante terapia con bifosfonati, principalmente nei pazienti che ricevono un trattamento prolungato per l'osteoporosi. Queste fratture oblique corte o trasversali possono verificarsi ovunque lungo il femore, da appena sotto il piccolo trocantere fino al di sopra della linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano dopo un trauma minimo o nullo e in alcuni pazienti si è manifestato dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato con segni di fratture da stress, da settimane a mesi prima che si verificasse la completa frattura del femore. Le fratture spesso sono bilaterali; il

femore controlaterale deve perciò essere esaminato nei pazienti in trattamento con bifosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale.

Sono stati riportati casi di una lieve guarigione di queste fratture. Nei pazienti in cui si sospetta una frattura atipica del femore, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento con bifosfonati, in attesa di una valutazione del paziente, sulla base di un'analisi individuale del rapporto rischio/beneficio.

Durante il trattamento con i bifosfonati, i pazienti devono essere informati sulla possibilità che si manifesti dolore alla coscia, all'inguine o all'anca, e ogni paziente che presenta tali sintomi deve essere valutato per una frattura incompleta del femore.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi formali sulle interazioni con altri trattamenti, tuttavia negli studi clinici non si sono osservate interazioni clinicamente rilevanti con altre specialità medicinali. Negli studi di Fase III sul risedronato sodico nel trattamento dell'osteoporosi, rispettivamente il 33% e il 45% dei pazienti avevano assunto acido acetilsalicilico o altri farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS).

Qualora ritenuto opportuno, risedronato sodico può essere usato in concomitanza con la terapia estrogenica sostitutiva.

L'assunzione contemporanea di medicinali contenenti cationi polivalenti (es. calcio, magnesio, ferro e alluminio) interferisce con l'assorbimento di Risedronato Pfizer (vedere paragrafo 4.4).

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non esistono dati sufficienti relativamente al trattamento delle donne in gravidanza con risedronato sodico.

Gli studi effettuati sugli animali hanno dimostrato effetti tossici sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'essere umano non è noto.

Studi condotti su animali indicano che una piccola quantità di risedronato sodico passa nel latte materno.

Risedronato Pfizer non deve essere somministrato in gravidanza o in donne che allattano al seno.

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

Non è stato osservato alcun effetto sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Il risedronato sodico è stato valutato 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 alla dose di 5 mg/die (n=5020) o con placebo (n=5048), e considerati, possibilmente o probabilmente, correlati al risedronato, sono elencati utilizzando la seguente definizione (l'incidenza verso placebo è indicata tra parentesi): molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$; $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); rari ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); 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: alterazioni nei test di funzionalità epatica*

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

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

Le seguenti ulteriori reazioni avverse sono state segnalate durante la commercializzazione (frequenza sconosciuta):

Patologie dell'occhio :

Irite, uveite

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Osteonecrosi della mascella

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Reazioni cutanee e di ipersensibilità, compresi angioedema, eruzione cutanea generalizzata e reazioni cutanee bollose, di cui alcune gravi, inclusi casi isolati di sindrome di Stevens Johnson e 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 avverse (frequenza rara): fratture femorali diafisarie e sottotrocanteriche atipiche (reazione avversa ai farmaci appartenenti alla classe dei bifosfonati).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati specifici 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 deve somministrare latte o antiacidi contenenti magnesio, calcio o alluminio per legare il risedronato sodico e ridurre l'assorbimento. In casi di sovradosaggio, è possibile prendere in considerazione una lavanda gastrica al fine di rimuovere il risedronato sodico non assorbito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: Farmaci che influenzano la struttura ossea e la mineralizzazione, Bifosfonati

Codice ATC M05BA07.

Il risedronato sodico è un piridinilbifosfonato che si fissa all'idrossiapatite dell'osso e inibisce il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti. Il ricambio osseo viene ridotto mentre l'attività osteoblastica e la mineralizzazione ossea vengono mantenute. In studi preclinici, il risedronato sodico ha mostrato una potente azione antiosteoclastica e antiassorbimento, determinando un aumento, correlato alla dose, della massa ossea e della resistenza biomeccanica dell'osso. L'attività del risedronato sodico è stata confermata da misurazioni degli indici biochimici del ricambio osseo durante studi farmacodinamici e clinici. Diminuzioni degli indici biochimici del ricambio osseo sono state osservate entro il primo mese di trattamento e hanno raggiunto il livello massimo entro 3-6 mesi.

Terapia e Prevenzione dell'Osteoporosi Postmenopausale:

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

Il programma di sviluppo clinico 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, hanno ricevuto calcio e vitamina D (se i livelli basali risultavano diminuiti).

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=3.661) controllati con placebo hanno arruolato donne in postmenopausa d'età inferiore agli 85 anni con fratture vertebrali preesistenti. 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 almeno una frattura vertebrale, la riduzione del rischio relativo di nuove fratture è stata rispettivamente del 49% e del 41% (l'incidenza di nuove fratture vertebrali con risedronato sodico è stata del 18,1% e 11,3% rispettivamente, mentre con placebo del 29% e del 16,3%). L'effetto del trattamento è stato osservato già dalla fine del primo anno di terapia.

I benefici sono stati dimostrati anche in donne con fratture multiple preesistenti. Risedronato sodico 5 mg al giorno ha ridotto la perdita di statura annua rispetto al gruppo di controllo.

- Due ulteriori studi controllati con placebo hanno arruolato donne in postmenopausa d'età superiore ai 70 anni, con o senza fratture vertebrali preesistenti. 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 usando il NHANES III) e almeno un altro fattore di rischio. Le donne con più di 80 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 ossea 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:

- In un sottogruppo di pazienti con il T-score della DMO del collo del femore <-2,5 DS (NHANES III) e almeno una frattura vertebrale preesistente, 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 e 5 mg è stata del 3,8%, con placebo del 7,4%).

- I dati suggeriscono che si evidenzia una protezione più limitata in pazienti più anziani (> 80 anni). 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 e in pazienti con diminuita DMO del collo del femore con o senza fratture vertebrali.

- 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 prevenuto la perdita 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 riduzione degli effetti soppressivi del risedronato sodico sulla velocità di ricambio dell'osso.

- In donne in postmenopausa in terapia estrogenica sostitutiva, 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.
- Le biopsie ossee effettuate su donne in postmenopausa, trattate con risedronato sodico 5 mg al giorno per 2-3 anni hanno mostrato una prevista moderata diminuzione del ricambio osseo. Il tessuto osseo, durante il trattamento con risedronato sodico, è risultato avere struttura lamellare e tasso di mineralizzazione ossea normali. Questi dati, insieme alla diminuita incidenza di fratture di natura osteoporotica vertebrale in donne con osteoporosi, sembrano indicare l'assenza di effetti dannosi sulla qualità dell'osso.
- Rilevamenti endoscopici effettuati su 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.
- 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 con la dose assunta prima della colazione.

In donne osteopeniche in postmenopausa, 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:

- rispetto al gruppo di controllo, risedronato sodico 5 mg al giorno per un anno mantiene o aumenta la densità minerale ossea a livello della colonna lombare, del collo femorale e del trocantere.
- Rispetto al gruppo di controllo risedronato sodico 5 mg al giorno riduce, 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 corticosteroidica 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 sono oggetto di valutazione in uno studio in corso su pazienti pediatriche con osteogenesi imperfetta, dai 4 anni a meno di 16 anni di età. 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 verso il gruppo placebo; tuttavia, rispetto al placebo, nel gruppo risedronato è stato trovato un aumento del numero di almeno 1 nuova frattura vertebrale morfometrica (valutata radiograficamente). Nel complesso, i risultati non supportano l'utilizzo di risedronato sodico in pazienti pediatriche affetti da osteogenesi imperfetta.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: l'assorbimento di una dose orale è relativamente rapido ($t_{max} \sim 1$ ora) ed è indipendente dalla dose nell'ambito dei dosaggi studiati (da 2,5 a 30 mg). 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 nella specie umana è di 6,3 l/kg. La frazione di farmaco legata alle proteine del plasma 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'assorbimento 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 immutato attraverso le feci. Dopo somministrazione orale la curva concentrazione-tempo mostra tre fasi di eliminazione con un'emivita terminale di 480 ore.

Altre 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 trattati regolarmente (tre o più giorni a settimana) con acido acetilsalicilico o altri FANS, l'incidenza di eventi avversi a livello del tratto gastrointestinale superiore, nei trattati con Risedronato Pfizer è risultata simile a quella del gruppo di controllo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso di studi tossicologici condotti su ratti e 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 riscontrata tossicità testicolare per esposizioni superiori a quella terapeutica nell'uomo. Di frequente, nei roditori, sono stati riscontrati casi di irritazione alle vie aeree superiori correlati alla dose.

Effetti simili sono stati segnalati con altri bifosfonati. Effetti sul tratto respiratorio inferiore sono stati osservati in studi prolungati su roditori, tuttavia la rilevanza clinica di questi risultati non è chiara. Negli studi sulla tossicità riproduttiva con esposizioni simili a quelle cliniche, sono state 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 unicamente su un numero limitato di conigli. La tossicità materna ha impedito lo studio di dosi maggiori. Gli studi sulla genotossicità e la carcinogenesi non hanno dimostrato alcun rischio particolare per l'essere umano.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina
Crospovidone (Tipo A)
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400
Idrossipropilcellulosa
Ferro ossido giallo (E172)
Macrogol 8000
Silice colloidale anidra

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Natura del contenitore: Blister in fogli di PVC/PE/PVDC/alluminio chiaro in un astuccio di cartone.

Confezioni Blister in scatola di cartone da 14 compresse, numero di compresse 14, 28 (2 x 14), 84 (6 x 14), 98 (7x14).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 Latina

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

041377019/M "5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
041377021/M "5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
041377033/M "5 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

041377045/M “5 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

02/03/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/2013

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RISEDRONATO PFIZER 30 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente(i) 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.

Compresse rivestite con film, biconvesse, rotonde, di colore bianco-biancastro, con impresso "L" su un lato e "30" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni Terapeutiche

Trattamento della malattia ossea di Paget.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose giornaliera raccomandata per gli adulti è di una compressa da 30 mg per via orale per 2 mesi. Se fosse necessario ripetere il trattamento (almeno due mesi dopo il primo), il nuovo trattamento può essere somministrato con la stessa dose e per la stessa durata.

L'assorbimento del Risedronato Pfizer è influenzato dal cibo quindi, per assicurarne un assorbimento adeguato, i pazienti devono assumere Risedronato Pfizer:

- Prima della colazione: almeno 30 minuti prima di ingerire cibo, altri prodotti medicinali o bevande (ad eccezione per l'acqua liscia) per la prima volta nella giornata.

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

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

Nel caso di dimenticanza occasionale di una dose, Risedronato Pfizer può essere assunto al mattino prima della colazione, tra i pasti o alla sera come descritto nelle istruzioni sopra riportate.

La compressa deve essere deglutita intera e non succhiata o masticata. Per favorire il transito esofageo della compressa assumere Risedronato Pfizer con un bicchiere di acqua liscia (>120 ml) mantenendo il busto in posizione eretta. Una volta ingerita la compressa è necessario che i pazienti evitino di coricarsi nei successivi 30 minuti dall'assunzione del medicinale. (vedere paragrafo 4.4).

Il medico deve prendere in considerazione la somministrazione di dosi supplementari di calcio e vitamina D nel caso l'apporto dietetico degli stessi non sia adeguato, perché nella malattia di Paget il ricambio osseo è molto elevato.

Pazienti anziani: Non è necessario alcun aggiustamento della dose in quanto la biodisponibilità, la distribuzione e l'eliminazione in soggetti anziani (>60 anni) si sono rivelate simili a quelle in soggetti più giovani.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale: non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione della funzione renale da lieve a moderata. L'uso di risedronato sodico è controindicato in pazienti con grave compromissione della funzione 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 in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età a causa dell'insufficienza dei dati su sicurezza ed efficacia (vedere anche il paragrafo 5.1).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al risedronato sodico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza e allattamento.

Grave compromissione della funzione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Cibo, bevande (fatta eccezione per l'acqua liscia) e prodotti medicinali contenenti cationi polivalenti (quali calcio, magnesio, ferro e alluminio) interferiscono con l'assorbimento dei bifosfonati e non devono essere assunti contemporaneamente a Risedronato Pfizer (vedere paragrafo 4.5). Per ottenere l'efficacia desiderata, è necessario attenersi strettamente alle istruzioni sulla somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

I bifosfonati sono stati associati a esofagiti, gastriti, ulcere esofagee e ulcere gastroduodenali. Si deve quindi usare cautela:

- In pazienti con anamnesi positiva per disturbi all'esofago che provocano un ritardo del transito esofageo o dello svuotamento gastrico, come restringimento o acalasia.
- In pazienti incapaci di mantenere il busto eretto per almeno 30 minuti dal momento in cui viene assunta 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 (incluso l'esofago di Barrett).

I medici devono sottolineare ai pazienti l'importanza di prestare attenzione alle istruzioni sulla somministrazione e 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 durante la 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 Risedronato Pfizer. È inoltre necessario correggere altri disturbi delle ossa e del metabolismo minerale (per es. disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D) quando si inizia la terapia con Risedronato Pfizer.

Osteonecrosi della mascella, generalmente associata ad estrazione dentaria e/o a infezione locale (osteomielite inclusa), è stata riportata in pazienti con cancro, in trattamento con regimi comprendenti i bifosfonati somministrati principalmente per via endovenosa. Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi.

Osteonecrosi della mascella è stata anche riportata in pazienti con osteoporosi in trattamento con i bifosfonati orali.

Prima di iniziare il trattamento con i bifosfonati, 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. In pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della mascella durante la terapia con i bifosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare il problema. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentale, non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione del trattamento con i bifosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della 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 del femore atipiche

Sono stati riportati casi di fratture atipiche diafisarie e sottotrocanteriche del femore durante terapia con bifosfonati, principalmente nei pazienti che ricevono un trattamento prolungato per l'osteoporosi. Queste fratture oblique corte o trasversali possono verificarsi ovunque lungo il femore, da appena sotto il piccolo trocantere fino al di sopra della linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano dopo un trauma minimo o nullo e in alcuni pazienti si è manifestato dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato con segni di fratture da stress, da settimane a mesi prima che si verificasse la completa frattura del femore. Le fratture spesso sono bilaterali; il femore controlaterale deve perciò essere esaminato nei pazienti in trattamento con bifosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale.

Sono stati riportati casi di lieve guarigione di queste fratture. Nei pazienti in cui si sospetta una frattura atipica del femore, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento con bifosfonati, in attesa di una valutazione del paziente, sulla base di un'analisi individuale del rapporto rischio/beneficio.

Durante il trattamento con i bifosfonati, i pazienti devono essere informati sulla possibilità che si manifesti dolore alla coscia, all'inguine o all'anca e ogni paziente che presenta tali sintomi deve essere valutato per una frattura incompleta del femore.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

L'assunzione contemporanea di medicinali contenenti cationi polivalenti (per es. calcio, magnesio, ferro e alluminio) interferisce con l'assorbimento di Risedronato Pfizer (vedere paragrafo 4.4).

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non esistono dati sufficienti sul trattamento delle donne in gravidanza con risedronato sodico. Gli studi effettuati sugli animali hanno dimostrato effetti tossici sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale nell'essere umano non è noto.

Studi condotti su animali indicano che una piccola quantità di risedronato sodico passa nel latte materno.

Risedronato sodico non deve essere somministrato in gravidanza o in donne che allattano al seno.

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

Non è stato osservato alcun effetto sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Il risedronato sodico è stato valutato 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 alla dose di 5 mg/die (n=5020) o con placebo (n=5048), e considerati, possibilmente o probabilmente, correlati al risedronato, sono elencati utilizzando la seguente definizione (l'incidenza verso placebo è indicata tra parentesi):

molto comuni

($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$; $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); rari ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); 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: alterazioni nei test di funzionalità epatica*

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

In uno studio di fase III in pazienti affetti da morbo di Paget per la valutazione di risedronato in confronto con etidronato (61 pazienti in ciascun gruppo) sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati aggiuntivi, considerati dallo sperimentatore possibilmente o probabilmente correlati al farmaco (incidenza superiore nel risedronato rispetto all'etidronato): artralgia (9,8% vs. 8,2%); ambliopia, apnea, bronchite, colite, lesione corneale, crampi alle gambe, vertigini, secchezza oculare, sindrome influenzale, ipocalcemia, miastenia, neoplasia, nicturia, edema periferico, dolore osseo, dolore toracico, eruzione cutanea, sinusite, tinnito e calo ponderale (tutti 1,6% vs. 0,0%).

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

Le seguenti ulteriori reazioni avverse sono state riportate durante la commercializzazione (frequenza sconosciuta):

Patologie dell'occhio :

Irite, uveite

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Osteonecrosi della mascella

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Reazioni cutanee e di ipersensibilità, compresi angioedema, eruzione cutanea generalizzata, e reazioni cutanee bollose, di cui alcune gravi, inclusi casi isolati di sindrome di Stevens Johnson e 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 avverse (frequenza

rara): fratture femorali diafisarie e sottotrocanteriche atipiche (reazione avversa ai farmaci appartenenti alla classe dei bifosfonati).

4.9 Sovradosaggio

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 deve somministrare latte o antiacidi contenenti magnesio, calcio o alluminio per legare il risedronato sodico e ridurre l'assorbimento. In casi di sovradosaggio, è possibile prendere in considerazione una lavanda gastrica al fine di rimuovere il risedronato sodico non assorbito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: Farmaci che influenzano la struttura ossea e la mineralizzazione, Bifosfonati

Codice ATC M05BA07

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

Malattia ossea di Paget: Nel programma di sviluppo clinico Risedronato Pfizer è stato studiato in pazienti con malattia di Paget. In seguito a trattamento con Risedronato Pfizer 30 mg/die per 2 mesi si è osservato che:

- la fosfatasi alcalina sierica risultava normalizzata nel 77% dei pazienti, rispetto all'11% nel gruppo di controllo (etidronato 400 mg/die per 6 mesi). Sono state inoltre osservate riduzioni significative dei livelli urinari di idrossiprolina/creatinina e deossipiridinolina/creatinina.
- esami radiografici al basale e dopo 6 mesi di trattamento dimostravano una diminuzione dell'estensione delle lesioni osteolitiche sia nello scheletro appendicolare che assiale. Non si osservavano nuove fratture.

La risposta osservata era simile nei pazienti con malattia di Paget indipendentemente dagli altri trattamenti ricevuti in passato per la malattia o dalla gravità della malattia stessa.

Il 53% dei pazienti, seguiti per 18 mesi dall'inizio di un singolo ciclo di trattamento con Risedronato Pfizer della durata di due mesi, rimaneva nella remissione biochimica.

In uno studio clinico in donne affette da osteoporosi postmenopausale in cui erano confrontati un trattamento con una dose prima della colazione e un altro con una dose in diversi momenti della giornata, l'aumento della densità minerale ossea (DMO) della colonna vertebrale lombare è risultato statisticamente più elevato quando la dose veniva assunta prima della colazione.

Popolazione pediatrica: la sicurezza e l'efficacia del risedronato sodico sono oggetto di valutazione durante uno studio in corso su pazienti pediatriche con osteogenesi imperfetta, dai 4 anni a meno di 16 anni di età. 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, rispetto al placebo, nel gruppo risedronato è stato trovato un aumento del numero di almeno 1 nuova frattura vertebrale morfometrica (valutata radiograficamente). Nel complesso, i risultati non supportano l'utilizzo di risedronato sodico in pazienti pediatriche affetti da osteogenesi imperfetta.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: L'assorbimento di una dose orale è relativamente rapido ($t_{max} \sim 1$ ora) ed è indipendente dalla dose nell'ambito dei dosaggi studiati (da 2,5 a 30 mg). 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 nella specie umana è di 6,3 l/kg. La frazione di farmaco legata alle proteine del plasma 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 di 105 ml/min e la clearance totale media è di 122 ml/min: la differenza è probabilmente attribuibile alla clearance dovuta all'assorbimento sull'osso. La clearance renale non è dipendente dalla concentrazione ed esiste una relazione lineare tra la clearance renale e clearance della creatinina. Il risedronato sodico non assorbito viene eliminato immutato attraverso le feci. Dopo somministrazione orale la curva concentrazione-tempo mostra tre fasi di eliminazione con un'emivita terminale di 480 ore.

Popolazioni particolari:

Pazienti anziani: Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso di studi tossicologici condotti su ratti e cani sono stati osservati effetti epatotossici del risedronato sodico correlati alla dose, 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 riscontrata tossicità testicolare per esposizioni superiori a quella terapeutica nell'uomo. Di frequente, nei roditori, sono stati riscontrati casi di irritazione alle vie aeree superiori correlati alla dose.

Effetti simili sono stati segnalati con altri bifosfonati. Effetti sul tratto respiratorio inferiore sono stati osservati in studi prolungati su roditori, tuttavia la rilevanza clinica di questi risultati non è chiara. In studi sulla tossicità riproduttiva con esposizioni simili a quelle cliniche, sono state 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 unicamente su un numero limitato di conigli. La tossicità materna ha impedito lo studio di dosi maggiori. Gli studi sulla genotossicità e la carcinogenesi non hanno dimostrato alcun rischio particolare per l'essere umano.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Crospovidone (Tipo A)
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa
Idrossipropilcellulosa
Macrogol (PEG 400)
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Natura del contenitore: Blister in fogli di PVC/PE/PVDC/alluminio chiaro in un astuccio di cartone.

Blister in scatola di cartone da 14 compresse, numero di compresse 28 (2 x 14), 14 (1 x 14)
Confezione campione – 3 compresse in astuccio di cartone, numero di compresse 3 (1x3).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 Latina

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

041377058/M “30 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
041377060/M “30 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

02/03/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/2013

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RISEDRONATO PFIZER 35 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 35 mg di risedronato sodico (come risedronato sodico emipentaidrato), equivalenti a 32,5 mg di acido risedronico.

Eccipiente(i) 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.

Comprese biconvesse rivestite con film, rotonde, di colore arancio chiaro, con inciso "F27" su un lato e lisce 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 in uomini ad alto rischio di fratture (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose raccomandata per gli adulti è di una compressa da 35 mg per via orale una volta a settimana. La compressa deve essere assunta nello stesso giorno ogni settimana.

L'assorbimento del risedronato sodico è influenzato dal cibo, quindi per assicurarne un assorbimento adeguato, i pazienti devono assumere Risedronato Pfizer 35 mg:

- Prima della colazione: almeno 30 minuti prima di ingerire cibo altri prodotti medicinali o bevande (ad eccezione dell'acqua liscia) per la prima volta nella giornata.

I pazienti devono essere informati che, se viene dimenticata una dose, si deve assumere una compressa di Risedronato Pfizer 35 mg nel giorno in cui ci si ricorda della compressa. I pazienti devono poi ritornare ad assumere una compressa una volta a settimana nel giorno in cui normalmente si assume la compressa. Non si devono assumere due compresse lo stesso giorno.

La compressa deve essere deglutita intera e non succhiata o masticata. Per favorire il transito esofageo della compressa assumere Risedronato Pfizer 35 mg con un bicchiere di acqua liscia

(>120 ml) mantenendo il busto in posizione eretta. Una volta ingerita la compressa è necessario che i pazienti evitino di coricarsi nei successivi 30 minuti dall'assunzione del medicinale. (vedere paragrafo 4.4).

Si deve prendere in considerazione la somministrazione di dosi aggiuntive di calcio e vitamina D nel caso l'apporto dietetico degli stessi non sia adeguato.

Pazienti anziani: Non è necessario alcun aggiustamento di dosaggio in quanto la biodisponibilità, la distribuzione e l'eliminazione in soggetti anziani (> 60 anni) si sono rivelate simili a quelle in soggetti più giovani.

Questo è stato dimostrato anche nei pazienti molto anziani, nella popolazione in postmenopausa di età uguale o superiore a 75 anni.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale: non è necessario alcun aggiustamento di dosaggio in pazienti con compromissione della funzione renale da lieve a moderata. L'uso di risedronato sodico è controindicato in pazienti con grave compromissione della funzione 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 in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età a causa dell'insufficienza dei dati su sicurezza ed efficacia (vedere anche il paragrafo 5.1).

La durata ottimale del trattamento dell'osteoporosi a base di bifosfonati non è stata stabilita. La necessità di un trattamento continuato deve essere rivalutata periodicamente sulla base del rapporto benefici/rischi del risedronato sodico nei singoli pazienti, specialmente dopo 5 o più anni di trattamento.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al risedronato sodico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza e allattamento.

Grave compromissione della funzione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Cibo, bevande (esclusa l'acqua liscia) e prodotti medicinali contenenti cationi polivalenti (come calcio, magnesio, ferro e alluminio) interferiscono con l'assorbimento dei bifosfonati e non devono essere assunti contemporaneamente a Risedronato Pfizer 35 mg (vedere paragrafo 4.5). Per ottenere l'efficacia desiderata, è necessario attenersi strettamente alle istruzioni sulla somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

L'efficacia dei bifosfonati nel trattamento dell'osteoporosi è correlato, alla presenza di bassa densità minerale ossea e/o alla diffusione di fratture.

L'età avanzata o fattori clinici di rischio per fratture non sono, da soli, sufficienti a giustificare l'inizio del trattamento dell'osteoporosi con un bisfosfonato.

L'evidenza a supporto dell'efficacia dei bifosfonati, compreso il risedronato, nei pazienti molto anziani (> 80 anni) è limitata (vedere paragrafo 5.1).

I bifosfonati sono stati associati a esofagiti, gastriti, ulcere esofagee e ulcere gastroduodenali. Si deve quindi usare cautela:

- In pazienti con anamnesi positiva per disturbi all'esofago che provocano un ritardo del transito esofageo o dello svuotamento gastrico, come restringimento o acalasia
- In pazienti incapaci di mantenere il busto eretto per almeno 30 minuti dal momento in cui viene assunta 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 (incluso l'esofago di Barrett).

I medici devono sottolineare ai pazienti l'importanza di prestare attenzione alle istruzioni sulla somministrazione e 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 Risedronato Pfizer 35 mg. È inoltre necessario correggere altri disturbi delle ossa e del metabolismo minerale (per es. disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D) quando si inizia la terapia con Risedronato Pfizer 35 mg.

Osteonecrosi della mascella, generalmente associata ad estrazione dentaria e/o a infezione locale (osteomielite inclusa), è stata riportata in pazienti con cancro in trattamento con regimi comprendenti i bifosfonati somministrati principalmente per via endovenosa. Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi.

Osteonecrosi della mascella è stata anche riportata in pazienti con osteoporosi in trattamento con i bifosfonati orali.

Prima di iniziare il trattamento con i bifosfonati 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. In pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della mascella durante la terapia con i bifosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentale, non ci sono dati disponibili che suggeriscono che l'interruzione del trattamento con i bifosfonati riduce il rischio di osteonecrosi della 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 del femore atipiche

Sono stati riportati casi di fratture atipiche diafisarie e sottotrocanteriche del femore durante terapia a base di bifosfonati, principalmente nei pazienti che ricevono un trattamento prolungato per l'osteoporosi. Queste fratture oblique brevi o trasversali possono verificarsi ovunque lungo il femore, da appena sotto il piccolo trocantere fino al di sopra della linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano dopo un trauma minimo o nullo e alcuni pazienti hanno provato dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato con segni di fratture da stress, da settimane a mesi prima che si verificasse la completa frattura del femore. Le fratture sono spesso bilaterali; perciò il femore controlaterale deve essere esaminato nei pazienti in trattamento con bifosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale.

Sono stati riportati casi di lieve guarigione di queste fratture. Nei pazienti in cui si sospetta una frattura atipica del femore, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento con bifosfonati in attesa di una valutazione del paziente, sulla base di un'analisi individuale del

rapporto rischio/beneficio.

Durante il trattamento con i bifosfonati, i pazienti devono essere informati sulla possibilità che si manifesti dolore alla coscia, all'inguine o all'anca, e ogni paziente che presenta tali sintomi deve essere valutato per una frattura incompleta del femore.

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

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi formali sulle interazioni con altri trattamenti, tuttavia durante gli studi clinici non si sono osservate interazioni clinicamente rilevanti con altre specialità medicinali.

Negli studi di fase III sul risedronato nel trattamento dell'osteoporosi, rispettivamente il 33% e il 45% dei pazienti hanno assunto acido acetilsalicilico o altri farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS). Nello studio di fase III in donne in post-menopausa con trattamento una volta a settimana, l'uso di acido acetilsalicilico o di FANS è stato riportato rispettivamente nel 57% e nel 40% dei pazienti.

Tra coloro che assumevano abitualmente acido acetilsalicilico o FANS (3 o più giorni a settimana), l'incidenza di effetti indesiderati a carico del tratto gastrointestinale superiore nelle pazienti trattate con risedronato sodico era simile a quella nelle pazienti di controllo.

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

L'assunzione contemporanea di medicinali contenenti cationi polivalenti (per es. calcio, magnesio, ferro e alluminio) interferisce con l'assorbimento di Risedronato Pfizer 35 mg (vedere paragrafo 4.4).

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non esistono dati sufficienti sul trattamento delle donne in gravidanza con risedronato sodico.

Gli studi effettuati sugli animali hanno dimostrato effetti tossici sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale nell'essere umano non è noto.

Studi condotti sugli animali indicano che una piccola quantità di risedronato sodico passa nel latte materno.

Risedronato Pfizer 35 mg non deve essere somministrato in gravidanza o in donne che allattano al seno.

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

Non è stato osservato alcun effetto sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Il risedronato sodico è stato valutato 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 alla dose di 5 mg/die (n=5020) o con placebo (n=5048), e considerati possibilmente o probabilmente correlati al risedronato, sono elencati utilizzando la seguente convenzione (l'incidenza verso placebo è indicata tra parentesi): molto comuni

($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$; $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); rari ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); 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: alterazioni nei test di funzionalità epatica*

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

In uno studio multicentrico in doppio cieco della durata di un anno in donne con osteoporosi postmenopausale, in cui era posto a confronto il trattamento a dosaggio giornaliero di risedronato sodico 5 mg (n=480) con quello a dosaggio settimanale con risedronato sodico 35 mg (n=485), i profili di sicurezza globale e di tollerabilità si sono mostrati simili. Sono stati riportati i seguenti ulteriori effetti indesiderati considerati dagli sperimentatori possibilmente o probabilmente correlati al farmaco (incidenza maggiore nel gruppo trattato con risedronato sodico 35 mg rispetto a quello trattato 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 osteoporosi, la tollerabilità e la sicurezza globale sono stati simili tra il gruppo di trattato e quello placebo. Gli eventi avversi erano compatibili con quelli osservati in precedenza nelle donne.

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

Le seguenti ulteriori reazioni avverse sono state riportate durante l'esperienza post-marketing (frequenza sconosciuta):

Patologie dell'occhio :
Irite, uveite

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:
Osteonecrosi della mascella

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Reazioni cutanee e di ipersensibilità, compresi angioedema, eruzione cutanea generalizzata, e reazioni cutanee bollose, di cui alcune gravi, inclusi casi isolati di sindrome di Stevens Johnson e 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 avverse (frequenza rara): fratture femorali diafisarie e sottotrocanteriche atipiche (reazione avversa ai farmaci appartenenti alla classe dei bifosfonati).

4.9 Sovradosaggio

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 deve somministrare latte o antiacidi contenenti magnesio, calcio o alluminio per legare il risedronato sodico e ridurre l'assorbimento. In casi di sovradosaggio, è possibile prendere in considerazione una lavanda gastrica al fine di rimuovere il risedronato sodico non assorbito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: Farmaci che influenzano la struttura ossea e la mineralizzazione, Bifosfonati
Codice ATC: M05BA07.

Il risedronato sodico è un piridinilbifosfonato che si fissa all'idrossiapatite dell'osso e inibisce il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti. Il ricambio osseo viene ridotto mentre l'attività osteoblastica e la mineralizzazione ossea vengono mantenute. In studi preclinici, il risedronato sodico ha mostrato una potente azione antiosteoclastica e antiassorbimento determinando un

aumento, correlato alla dose, del tessuto osseo e della resistenza biomeccanica dell'osso. L'attività del risedronato sodico è stata confermata da misurazioni degli indici biochimici del ricambio osseo durante studi farmacodinamici e clinici. In studi su donne in post-menopausa, sono state osservate diminuzioni degli indici biochimici del ricambio osseo entro il primo mese, che hanno raggiunto il livello massimo entro 3-6 mesi. Diminuzioni degli indici biochimici del ricambio osseo sono state simili tra il Risedronato Pfizer 35 mg e 5 mg somministrati giornalmente per 12 mesi.

In uno studio in uomini con osteoporosi, la diminuzione degli indici biochimici del ricambio osseo era osservata già dopo 3 mesi ed è continuata a 24 mesi.

Trattamento dell'Osteoporosi Postmenopausale:

Molti fattori di rischio sono associati all'osteoporosi postmenopausale, tra cui ridotta massa ossea, ridotta densità minerale ossea, menopausa anticipata, abitudine al fumo e anamnesi familiare positiva per osteoporosi. 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 variazione media nella densità minerale ossea (DMO) della spina lombare, in uno studio multicentrico in doppio cieco della durata di un anno, in donne in post-menopausa con osteoporosi, Risedronato Pfizer 35 mg (n=485) è stato definito equivalente a Risedronato Pfizer 5 mg somministrato giornalmente (n=480).

Il programma clinico sul risedronato sodico, somministrato una volta al giorno, ha studiato gli effetti del risedronato sodico sul rischio di fratture dell'anca e vertebrali ed ha incluso donne in post-menopausa, sia precoce che tardiva, con o senza fratture. Sono state valutate dosi di 2,5 mg e 5 mg al giorno e tutti i gruppi, inclusi quelli di controllo, ricevevano calcio e vitamina D (se i livelli basali risultavano diminuiti).

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=3.661) controllati con placebo hanno arruolato donne in post-menopausa d'età inferiore agli 85 anni con fratture vertebrali preesistenti. Risedronato Pfizer 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 del 16,3%). L'effetto del trattamento è stato osservato già dalla fine del primo anno di terapia.

I benefici sono stati dimostrati anche in donne con fratture multiple preesistenti. Risedronato Pfizer 5 mg al giorno ha ridotto la perdita di statura annua rispetto al gruppo di controllo.

- Due ulteriori studi controllati con placebo hanno arruolato donne in post-menopausa d'età superiore ai 70 anni con o senza fratture vertebrali preesistenti. 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 usando il NHANES III) e almeno un altro fattore di rischio. Le donne con più di 80 anni potevano essere arruolate sulla base di almeno un fattore di rischio di tipo non scheletrico per la frattura dell'anca o in base a una diminuita densità minerale ossea 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:

- In un sottogruppo di pazienti con il T-score della DMO del collo del femore < -2,5 DS (NHANES III) e almeno una frattura vertebrale preesistente, 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 e 5 mg è stata del 3,8%, con placebo del 7,4%);
- I dati suggeriscono che si evidenzia una protezione più limitata in pazienti più anziani (>80 anni). 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 e in pazienti con diminuita DMO del collo del femore con o senza fratture vertebrali.

- 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 riduzione degli effetti soppressivi del risedronato sodico sulla velocità di ricambio dell'osso.
- Le biopsie ossee effettuate su donne in post-menopausa, trattate con risedronato sodico 5 mg al giorno per 2-3 anni hanno mostrato una prevista moderata diminuzione del ricambio osseo. Durante il trattamento con risedronato sodico il tessuto osseo è risultato avere struttura lamellare e tasso di mineralizzazione ossea normali. Questi dati, insieme alla diminuita incidenza di fratture di natura osteoporotica vertebrale in donne con osteoporosi, sembrano indicare l'assenza di effetti dannosi sulla qualità dell'osso.

Rilevamenti endoscopici effettuati su 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 casi non comuni di duodenite.

Trattamento dell'osteoporosi negli uomini

Risedronato Pfizer 35 mg somministrato una volta a settimana ha dimostrato efficacia negli uomini con osteoporosi (di età compresa tra 36 e 84 anni) in uno studio in doppio cieco placebo-controllato della durata di 2 anni, su 284 pazienti (risedronato sodico 35 mg n= 191). Tutti i pazienti hanno ricevuto quantità supplementari di calcio e vitamina D.

Sono stati osservati aumenti nella DMO già sei mesi dopo l'inizio del trattamento con risedronato sodico. Risedronato Pfizer 35 mg somministrato una volta a settimana incrementa la densità minerale ossea (DMO) della colonna lombare, del collo del femore, del trocantere e dell'anca, rispetto al placebo dopo 2 anni di trattamento. In questo studio non è stata dimostrata efficacia anti-fratture.

Gli effetti sulle ossa (aumento della densità minerale ossea (DMO) e diminuzione degli indicatori del ricambio osseo (MTB)) del risedronato sodico sono simili nelle femmine e nei maschi.

Popolazione pediatrica: la sicurezza e l'efficacia del risedronato sodico sono oggetto di valutazione in uno studio in corso su pazienti pediatriche dai 4 anni a meno di 16 anni di età con osteogenesi imperfetta. 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 verso il gruppo placebo; tuttavia, rispetto al placebo, nel gruppo risedronato è stato trovato un aumento del numero di almeno 1 nuova frattura vertebrale morfometrica (valutata radiograficamente). Nel complesso, i risultati non supportano l'utilizzo di risedronato sodico in pazienti pediatriche affetti da osteogenesi imperfetta.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: l'assorbimento a seguito di una dose orale è relativamente rapido ($t_{max} \sim 1$ ora) ed è indipendente dalla dose nell'ambito dei dosaggi studiati (da 2,5 a 30 mg). La biodisponibilità orale della compressa è mediamente dello 0,63% ed è diminuita 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 nella specie umana è di 6,3 l/kg. La frazione di farmaco legata alle proteine del plasma è di circa il 24%.

Biotrasformazione: Non vi è evidenza che il risedronato sodico sia 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'assorbimento 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 immutato nelle feci. Dopo somministrazione orale la curva concentrazione-tempo mostra tre fasi di eliminazione con un'emivita terminale di 480 ore.

Altre 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 trattati regolarmente (tre o più giorni a settimana) con acido acetilsalicilico o altri FANS, l'incidenza di eventi avversi a livello del tratto gastrointestinale superiore, nei pazienti trattati con Risedronato Pfizer è risultata simile a quella del gruppo di controllo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso di studi tossicologici condotti su ratti e cani sono stati osservati effetti epatotossici del risedronato sodico correlati alla dose, principalmente come incremento degli enzimi, con alterazioni istologiche nel ratto. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. Tossicità testicolare è comparsa nel ratto e nel cane, per esposizioni considerate superiori a quella terapeutica nell'essere umano. Nei roditori è stata spesso notata comparsa di irritazione dose-dipendente alle vie aeree superiori.

Effetti simili sono stati segnalati con altri bifosfonati. Effetti sul tratto respiratorio inferiore sono stati osservati in studi a lungo termine su roditori, tuttavia la rilevanza clinica di questi risultati non è chiara. Negli studi di tossicità riproduttiva per esposizioni prossime a quelle cliniche, sono state osservate variazioni dell'ossificazione a livello dello sterno e/o del cranio 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 unicamente su un numero limitato di conigli. La tossicità materna ha impedito lo studio di dosi maggiori. Gli studi sulla genotossicità e la carcinogenesi non hanno dimostrato alcun rischio particolare per l'essere umano.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Crospovidone (Tipo A)
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400
Idrossipropilcellulosa
Ferro ossido giallo (E172)
Macrogol 8000
Ferro ossido rosso (E172)
Silice colloidale anidra

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Natura del contenitore: Blister in fogli di PVC/PE/PVDC/alluminio chiaro in un astuccio di cartone.

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 e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 Latina

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

041377072/M “35 mg compresse rivestite con film” 1 compressa in blister PVC/PE/PVDC/AL
041377084/M “35 mg compresse rivestite con film” 2 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
041377096/M “35 mg compresse rivestite con film” 4 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
041377108/M “35 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
041377110/M “35 mg compresse rivestite con film” 12 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
041377112/M “35 mg compresse rivestite con film” 16 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

02/03/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/2013

Agenzia Italiana del Farmaco