

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Risedronato ANGELINI 35 mg compresse rivestite con film

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

Eccipienti

Una compressa rivestita con film contiene 120,0 mg di lattosio monoidrato.

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film

Compressa ovale, biconvessa, color arancione, recante la scritta 35 su un lato.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale per ridurre il rischio di fratture vertebrali.

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

Trattamento dell'osteoporosi negli uomini a rischio elevato di fratture (vedere il paragrafo 5.1).

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Non è stata stabilita 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 potenziali benefici e rischi, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

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

L'assorbimento di risedronato sodico è influenzato dall'assunzione di cibo pertanto, per assicurarne un assorbimento adeguato, i pazienti devono assumere Risedronato ANGELINI 35 mg:

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

I pazienti devono essere informati che, nel caso dimentichino di assumere una dose, devono assumere una compressa di Risedronato ANGELINI 35 mg nel giorno stesso in cui se ne ricordano. I pazienti devono poi riprendere l'assunzione settimanale nel giorno in cui la compressa viene assunta di solito. Non si devono assumere due compresse lo stesso giorno.

La compressa deve essere deglutita intera e non succhiata né masticata. Per favorire il transito della compressa nello stomaco Risedronato ANGELINI 35 mg deve essere assunto con un bicchiere di acqua di rubinetto (>120 ml), mantenendo la posizione eretta. Una volta ingerita la compressa è necessario che i pazienti evitino di coricarsi per 30 minuti (vedere il paragrafo 4.4).

In caso di apporto dietetico inadeguato deve essere considerata l'integrazione di calcio e vitamina D.

#### Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere il paragrafo 5.2).

Questo è stato dimostrato anche nelle pazienti in postmenopausa molto anziane, di età pari o superiore a 75 anni.

#### Compromissione della funzionalità renale

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

#### Compromissione della funzionalità epatica

Non sono stati condotti studi per valutare la sicurezza o l'efficacia del risedronato in questa popolazione. Il risedronato non viene metabolizzato per via epatica, pertanto nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica è improbabile che si riveli necessario un aggiustamento della dose.

#### Popolazione pediatrica

Risedronato sodico non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 18 anni a causa di dati insufficienti sulla sicurezza e l'efficacia (vedere anche paragrafo 5.1).

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.
- Ipcalcemia (vedere il paragrafo 4.4).
- Gravidanza e allattamento.
- Compromissione della funzionalità renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Cibo, bevande (fatta eccezione per l'acqua di rubinetto) e farmaci contenenti cationi polivalenti (quali calcio, magnesio, ferro e alluminio) interferiscono con l'assorbimento di bisfosfonati e non devono essere assunti contemporaneamente al risedronato sodico (vedere il paragrafo 4.5). Allo scopo di ottenere l'efficacia desiderata, è necessario rispettare scrupolosamente le raccomandazioni relative alla modalità di assunzione (vedere il paragrafo 4.2).

L'efficacia dei bisfosfonati nel trattamento dell'osteoporosi è legata alla presenza di una bassa densità minerale ossea e/o frattura prevalente.

Età alta o fattori di rischio clinici per frattura da soli non sono sufficienti motivi per iniziare il trattamento dell'osteoporosi con un bifosfonato.

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

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

- nei pazienti che hanno un'anamnesi di disturbi esofagei che ritardano il transito o lo svuotamento esofageo, per esempio stenosi o acalasia
- nei pazienti che non sono in grado di rimanere in posizione verticale per almeno 30 minuti dopo l'assunzione della compressa
- se il risedronato viene somministrato a pazienti con problemi in atto o recenti del tratto gastrointestinale superiore o esofago (incluso l'esofago di Barrett)

I prescrittori devono sottolineare ai pazienti l'importanza di prestare attenzione alle raccomandazioni relative alla modalità di assunzione e a eventuali segni e sintomi di una possibile reazione esofagea. I pazienti devono essere invitati a rivolgersi tempestivamente al medico se manifestano sintomi di irritazione esofagea quali disfagia, dolore alla deglutizione, dolore retrosternale o prima insorgenza/esacerbazione di bruciore di stomaco.

L'ipocalcemia deve essere trattata prima di iniziare la terapia con risedronato sodico. Altri disturbi del metabolismo osseo e minerale (per esempio disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D) devono essere trattati al momento di iniziare la terapia con risedronato sodico.

##### 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. È 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.

#### Osteonecrosi della mascella

Nei pazienti oncologici che ricevevano regimi di trattamento che includevano bisfosfonati somministrati principalmente per via endovenosa è stata segnalata osteonecrosi della mascella, generalmente associata a estrazione dentale e/o infezione locale (inclusa osteomielite). Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi. L'osteonecrosi della mascella è stata segnalata anche nei pazienti con osteoporosi che ricevevano bisfosfonati orali.

Nei pazienti con fattori di rischio concomitanti (come tumore, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale) deve essere considerata la possibilità di effettuare un esame dentale con le appropriate procedure odontoiatriche preventive prima del trattamento con i bisfosfonati.

Durante il trattamento questi pazienti devono evitare procedure odontoiatriche invasive, se possibile. Nei pazienti che sviluppano osteonecrosi della mascella durante la terapia con i bisfosfonati, la chirurgia odontoiatrica può esacerbare il disturbo. Per quanto riguarda i pazienti che necessitano di procedure odontoiatriche, non sono disponibili dati che suggeriscano che l'interruzione del trattamento con i bisfosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mascella.

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

Il giudizio clinico del medico curante deve guidare il piano di gestione di ciascun paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto rischi/benefici.

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non sono stati condotti studi formali di interazione, tuttavia negli studi clinici non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali. Negli studi di fase III sul risedronato sodico a somministrazione giornaliera per il trattamento dell'osteoporosi, il 33% e il 45% delle pazienti hanno assunto rispettivamente acido acetilsalicilico e FANS.

Nello studio di fase III con la somministrazione settimanale nelle donne in postmenopausa, rispettivamente il 57% e il 40% delle pazienti hanno assunto acido acetilsalicilico o FANS. Tra le pazienti trattate regolarmente con acido acetilsalicilico o FANS (3 o più giorni alla settimana), l'incidenza di eventi avversi a carico del tratto gastrointestinale superiore nelle pazienti trattate con risedronato sodico è risultata simile a quella nel gruppo di controllo.

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

L'assunzione concomitante di medicinali contenenti cationi polivalenti (quali calcio, magnesio, ferro e alluminio) interferisce con l'assorbimento del risedronato sodico (vedere il paragrafo 4.4).

Il risedronato sodico non viene metabolizzato a livello sistemico, non induce gli enzimi del citocromo P450 ed è caratterizzato da un basso legame alle proteine.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non vi sono dati sufficienti sull'uso del risedronato sodico nelle donne in gravidanza. Gli studi effettuati sugli animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere il paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per il genere umano non è noto. Studi su animali indicano che una piccola quantità di risedronato sodico passa nel latte materno.

Il risedronato sodico non deve essere somministrato durante la gravidanza o assunto da 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 veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Il risedronato sodico è stato studiato in studi clinici di fase III che hanno coinvolto più di 15.000 pazienti. La maggior parte degli effetti indesiderati osservati negli studi clinici è stata di entità da lieve a moderata e in genere non ha richiesto l'interruzione della terapia.

Di seguito sono elencate le esperienze avverse riportate nel corso di studi clinici di fase III condotti in donne in postmenopausa con osteoporosi, trattate fino a 36 mesi con 5 mg/die di risedronato sodico (n=5020) o placebo (n=5048) e considerate possibilmente o probabilmente correlate al risedronato

sodico, secondo la seguente convenzione (le incidenze rispetto al placebo sono indicate tra parentesi):

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )

Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### Patologie del sistema nervoso

*Comune*: cefalea (1,8% vs 1,4%)

#### Patologie dell'occhio

*Non comune*: irite \*

#### Patologie gastrointestinali

*Comune*: stipsi (5,0% vs 4,8%), dispepsia (4,5% vs 4,1%), nausea (4,3% vs 4,0%), dolore addominale (3,5% vs 3,3%), diarrea (3,0% vs 2,7 %)

*Non comune*: gastrite (0,9% vs 0,7%), esofagite (0,9% vs 0,9%), disfagia (0,4% vs 0,2%), duodenite (0,2% vs 0,1%), ulcera esofagea (0,2% vs 0,2%)

*Raro*: glossite ( $< 0,1\%$  vs 0,1%), stenosi esofagea ( $< 0,1\%$  vs 0,0%)

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

*Comune*: dolore muscoloscheletrico (2,1% vs 1,9%)

#### Esami diagnostici

*Raro*: risultati anomali dei test di funzionalità epatica \*

#### Esami di laboratorio

In alcuni pazienti sono state osservate riduzioni precoci, transitorie, asintomatiche e lievi dei livelli sierici di calcio e di fosfato.

\* Nessuna incidenza rilevante dagli studi sull'osteoporosi di fase III; frequenza basata su eventi avversi/risultati di laboratorio/*rechallenge* derivati da precedenti studi clinici.

In uno studio multicentrico di un anno, condotto in doppio cieco, che ha confrontato il risedronato sodico 5 mg al giorno (n=480) e il risedronato 35 mg alla settimana (n=485) nelle donne in postmenopausa con osteoporosi, i profili globali di sicurezza e tollerabilità sono risultati simili. Sono state segnalate le seguenti esperienze avverse aggiuntive, considerate possibilmente o probabilmente associate al farmaco da parte degli investigatori (incidenza maggiore per risedronato 35 mg rispetto al gruppo risedronato sodico 5 mg): disturbi gastrointestinali (1,6% vs 1,0%) e dolore (1,2% vs 0,8%).

In uno studio di 2 anni condotto negli uomini con osteoporosi, la sicurezza e la tollerabilità generali sono risultate simili tra il gruppo di trattamento e il gruppo placebo. Le esperienze avverse sono state compatibili con quelli precedentemente osservate nelle donne.

Durante l'uso post-marketing sono state segnalate le seguenti reazioni avverse aggiuntive (frequenza non nota):

Disturbi del sistema immunitario  
reazione anafilattica.

Patologie dell'occhio  
irite, uveite

Patologie epatobiliari  
gravi patologie epatiche. Nella maggior parte dei casi riportati i pazienti sono anche stati trattati con altri medicinali noti per causare patologie epatiche.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo  
ipersensibilità e reazioni cutanee, tra cui angioedema, eruzione cutanea generalizzata, orticaria e reazioni cutanee bollose, tra cui alcuni gravi casi isolati di sindrome di Stevens-Johnson e di necrolisi tossica epidermica e vasculite leucocitoclastica  
Perdita di capelli.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo  
osteonecrosi della mascella  
fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bisfosfonati) (frequenza rara).  
Molto raro: osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe del bifosfonati).

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

## **4.9 Sovradosaggio**

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

In caso di marcato sovradosaggio, si possono prevedere diminuzioni del calcio sierico. Alcuni di questi pazienti possono anche presentare segni e sintomi di ipocalcemia.

È necessario somministrare latte o antiacidi contenenti magnesio, calcio o alluminio, al fine di legare il risedronato sodico e ridurre l'assorbimento. In casi di sovradosaggio marcato, è possibile considerare una lavanda gastrica, allo scopo di rimuovere il risedronato non assorbito.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: bisfosfonati.  
Codice ATC: M05B A07.

Il risedronato sodico è un piridinil-bisfosfonato che si lega 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. Negli studi preclinici, il risedronato sodico ha mostrato una potente azione anti-osteoclastica e anti-riassorbimento, nonché un aumento dose dipendente della massa ossea e della resistenza biomeccanica dell'osso. L'attività del risedronato sodico è stata confermata da misurazioni dei marker biochimici del *turnover* osseo nel corso di studi farmacodinamici e clinici. Negli studi condotti su donne in postmenopausa sono state osservate diminuzioni dei marker biochimici del *turnover* osseo entro il primo mese e hanno raggiunto il livello massimo entro 3-6 mesi.

A 12 mesi le diminuzioni di tali marker sono risultate simili con Risedronato 35 mg una volta alla settimana e con Risedronato 5 mg/die.

In uno studio condotto su uomini affetti da osteoporosi sono state osservate diminuzioni dei marker biochimici del *turnover* osseo non prima di 3 mesi e hanno continuato a essere osservate anche a 24 mesi.

#### Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale

Alcuni fattori di rischio, tra cui ridotta massa ossea, ridotta densità minerale ossea, menopausa anticipata, anamnesi di fumo e anamnesi familiare positiva per 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.

Sulla base degli effetti sulla DMO a livello della colonna vertebrale lombare, Risedronato 35 mg/settimana (n=485) si è dimostrato equivalente a Risedronato 5 mg/die (n=480), nel corso di uno studio multicentrico, in doppio cieco, della durata di un anno condotto su 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 e ha incluso donne in postmenopausa, sia precoce sia tardiva, con e 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 bassi). È stato calcolato il rischio assoluto e relativo di nuove fratture vertebrali e dell'anca mediante l'impiego di un'analisi "tempo fino al primo evento".

- Due studi (n=3661) controllati con placebo hanno arruolato donne in postmenopausa di età inferiore a 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. Nelle donne con rispettivamente almeno due e una frattura



vertebrale la riduzione del rischio relativo di nuove fratture è stata del 49% e del 41% (l'incidenza di nuove fratture vertebrali con risedronato sodico è stata del 18,1 e dell'11,3%, mentre con placebo rispettivamente del 29,0 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 nelle donne con fratture multiple al basale. Il risedronato sodico 5 mg al giorno ha ridotto la perdita annua di statura rispetto al gruppo di controllo.

- Due ulteriori studi controllati con placebo hanno arruolato donne in postmenopausa di età superiore a 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) 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 del collo del femore. Dal punto di vista statistico l'efficacia del risedronato 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 definiti dalla pratica clinica e dalla definizione comune 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 del 46% rispetto al gruppo di controllo (l'incidenza delle fratture d'anca nei gruppi trattati con risedronato 2,5 e 5 mg è stata del 3,8%, in quello trattato con placebo del 7,4%).
  - I dati suggeriscono che nelle pazienti più anziane (>80 anni) si evidenzia una più limitata protezione. Questo può essere dovuto all'accresciuta importanza dei fattori di rischio non scheletrici per la frattura dell'anca con l'aumentare dell'età.

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

- Il risedronato sodico 5 mg al giorno somministrato per 3 anni incrementa la densità minerale ossea (DMO) della colonna vertebrale lombare, del collo del femore, del trocantere e del polso rispetto al gruppo di controllo e mantiene 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 è stata osservata una rapida inversione degli effetti soppressivi del risedronato 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 formatosi durante il trattamento con risedronato sodico è risultato avere una struttura lamellare e un tasso di mineralizzazione ossea normali. Questi dati, insieme alla diminuita incidenza di fratture vertebrali di natura osteoporotica nelle donne con osteoporosi, sembrano 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 sia appartenenti al gruppo di controllo, affette da vari disturbi gastrointestinali di entità da moderata a grave, non hanno evidenziato ulcere gastriche, duodenali o esofagee correlabili alla terapia, sebbene nel gruppo risedronato sodico siano stati osservati casi non comuni di duodenite.

#### Trattamento dell'osteoporosi negli uomini

In uno studio in doppio cieco di due anni controllato con placebo condotto su 284 pazienti (risedronato sodico 35 mg n=191), risedronato sodico 35 mg una volta alla settimana ha dimostrato di essere efficace negli uomini con osteoporosi (intervallo di età 36-84 anni). Tutti i pazienti hanno ricevuto supplementi di calcio e di vitamina D.

Già dopo 6 mesi dall'inizio del trattamento con risedronato sodico sono stati osservati aumenti della DMO. Dopo 2 anni di trattamento, il risedronato sodico 35 mg una volta alla settimana ha prodotto aumenti medi della DMO a livello della colonna vertebrale lombare, del collo del femore, del trocantere e dell'anca totale rispetto al placebo. In questo studio non è stata dimostrata l'efficacia anti-fratture.

L'effetto osseo (aumento DMO e diminuzione BTM) di risedronato sodico è simile per maschi e femmine.

#### Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia di risedronato sodico è stata valutata in uno studio in corso di pazienti pediatrici di età compresa tra 4 e meno di 16 anni con osteogenesi imperfetta. Dopo il completamento della sua durata di un anno, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, è stata dimostrata un aumento statisticamente significativo della DMO della colonna lombare nel gruppo risedronato versus gruppo placebo; tuttavia è stato riscontrato un numero aumentato di almeno 1 nuova frattura vertebrale morfometrica (identificata dai raggi X) nel gruppo risedronato rispetto al placebo. Nel complesso, i risultati non supportano l'uso di risedronato sodico in pazienti pediatrici affetti da osteogenesi imperfetta.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

L'assorbimento di una dose orale è relativamente rapido ( $t_{max} \sim$  un'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 5 mg/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 negli uomini e nelle donne.

#### Distribuzione

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

#### Metabolismo

Non vi è alcuna evidenza che il risedronato 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 la clearance della creatinina. La percentuale di risedronato non assorbita viene eliminata immodificata attraverso le feci. In seguito a somministrazione orale, il profilo concentrazione-tempo mostra tre fasi di eliminazione, con un'emivita terminale di 480 ore.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose. Biodisponibilità, distribuzione ed eliminazione sono state simili nei pazienti anziani (>60 anni) rispetto ai soggetti più giovani.

##### *Insufficienza renale*

Rispetto ai soggetti con normale funzionalità renale, la clearance renale di risedronato è risultata ridotta di circa il 70% nei pazienti con clearance della creatinina pari a circa 30 ml/min.

##### *Utilizzatori di acido acetilsalicilico/FANS*

Tra gli utilizzatori regolari di acido acetilsalicilico o FANS (3 o più giorni la settimana) l'incidenza di eventi avversi a carico del tratto gastrointestinale superiore nei pazienti trattati con risedronato sodico è risultata simile a quella riscontrata nei pazienti di controllo.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Nel corso degli studi tossicologici condotti sui ratti e sui cani sono stati osservati effetti epatotossici dose dipendenti, principalmente sotto forma di incrementi degli enzimi con alterazioni istologiche nel ratto. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. Nel ratto e nel cane è comparsa tossicità testicolare per esposizioni considerate superiori a quella terapeutica per l'uomo. Nei roditori è stata spesso notata comparsa di irritazione dose dipendente alle vie aeree superiori. Effetti simili sono stati segnalati con altri bisfosfonati. Effetti sul tratto respiratorio inferiore sono stati osservati nel corso

di studi a lungo termine sui roditori, sebbene la rilevanza clinica di questi risultati non sia chiara. Nel corso di 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 avevano partorito. Non vi è evidenza 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 di genotossicità e carcinogenesi non hanno rivelato alcun rischio particolare per l'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

crospovidone  
lattosio monoidrato  
magnesio stearato  
cellulosa microcristallina

#### Rivestimento

ipromellosa  
macrogol 400  
titanio diossido (E171)  
ferro ossido giallo (E172)  
ferro ossido rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

Blister: 2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in AL/PVC contenente 4 compresse rivestite con film.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna precauzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO ACRAF SPA  
VIALE AMELIA 70

00181 ROMA

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n: 042512018 "35 mg compresse rivestite con film 4 compresse in blister AL/PVC

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

31 Luglio 2014

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco