

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

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

Risedronato Teva 35 mg compresse rivestite con film.

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

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

Eccipienti: 1,9 mg di lattosio in ogni compressa.

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, bianca, rotonda, biconvessa, del diametro di 11,2 mm, dello spessore di 5,0 mm e con impresso "35" su un lato.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale per ridurre il rischio di fratture vertebrali. Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale accertata per ridurre il rischio di fratture dell'anca (vedere il paragrafo 5.1).

Trattamento dell'osteoporosi nell'uomo ad alto rischio di fratture (vedere il paragrafo 5.1).

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

##### **Posologia**

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

##### **Modo di somministrazione**

L'assorbimento del risedronato sodico viene influenzato dal cibo, pertanto per assicurare un assorbimento adeguato i pazienti devono assumere il risedronato:

- prima della colazione: almeno 30 minuti prima di ingerire il primo cibo, di prendere altri medicinali o bevande (a parte l'acqua naturale) della giornata.

I pazienti devono essere informati del fatto che, in caso di dimenticanza di una dose, occorre assumere una compressa di Risedronato Teva da 35 mg il giorno in cui ci si ricorda della compressa. I pazienti devono poi riprendere ad assumere una compressa alla settimana nello stesso giorno di prima. Non assumere due compresse nello stesso giorno.

La compressa deve essere deglutita intera e non deve essere succhiata o masticata. Per favorire il transito della compressa nello stomaco, la compressa di Risedronato Teva deve essere ingerita in una posizione eretta

(in piedi o seduta) con un bicchiere di acqua naturale ( $\geq 120$  ml). I pazienti non devono coricarsi per 30 minuti dopo aver assunto la compressa (vedere il paragrafo 4.4).

L'assunzione di integratori di calcio e vitamina D deve essere presa in considerazione se l'apporto attraverso l'alimentazione risulta inadeguato.

#### *Anziani:*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose, in quanto la biodisponibilità, la distribuzione e l'eliminazione sono risultati simili negli anziani ( $> 60$  anni di età) a confronto con i soggetti più giovani. Questo è stato osservato anche nella popolazione più anziana, di età superiore o uguale a 75 anni, in fase post-menopausale.

#### *Compromissione renale:*

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

#### *Popolazione pediatrica:*

Il risedronato sodico non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni di età a causa della insufficienza di dati sulla sua sicurezza ed efficacia (vedere anche paragrafo 5.1).

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 benefici e rischi potenziali di Risedronato Teva, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Cibi, bevande (diverse dall'acqua naturale) e medicinali contenenti cationi polivalenti (come calcio, magnesio, ferro e alluminio) interferiscono con l'assorbimento dei bisfosfonati e non devono essere presi in concomitanza con il risedronato (vedere il paragrafo 4.5). Per ottenere l'efficacia desiderata, è necessario attenersi rigorosamente alle raccomandazioni sulla somministrazione (vedere il paragrafo 4.2).

L'efficacia dei bisfosfonati nel trattamento dell'osteoporosi è correlata alla presenza di una bassa densità minerale ossea e/o di una prevalenza di fratture.

L'età avanzata o i fattori di rischio clinici per le fratture da soli non sono ragioni sufficienti per iniziare il trattamento dell'osteoporosi con un bisfosfonato.

L'evidenza a supporto dell'efficacia dei bisfosfonati compreso il risedronato in età avanzata ( $>80$  anni) è limitata (vedere il paragrafo 5.1).

I bisfosfonati sono stati associati a esofagite, gastrite, ulcere esofagee e gastroduodenali. Occorre pertanto adottare cautela:

- nei pazienti con anamnesi di disturbi esofagei che provocano un ritardo del transito esofageo o dello svuotamento gastrico, ad es. da stenosi o acalasia;
- nei pazienti che non sono in grado di stare in posizione eretta 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 medici prescrittori devono far capire ai pazienti l'importanza di prestare attenzione alle istruzioni per la somministrazione e di essere attenti a segni e sintomi di potenziali reazioni esofagee. I pazienti devono essere avvertiti di richiedere un consulto medico tempestivo qualora sviluppino sintomi di irritazione esofagea come disfagia, dolore alla deglutizione, dolore retrosternale o nuova insorgenza/esacerbazione della piroisi.

L'ipocalcemia deve essere trattata prima di iniziare la terapia a base di risedronato. Altri disturbi del metabolismo osseo e minerale (vale a dire disfunzione dell'attività paratiroidea, ipovitaminosi D) devono essere trattati all'inizio della terapia con il risedronato.

L'osteonecrosi della mandibola/mascella, generalmente associata a un'estrazione dentale e/o a un'infezione locale (osteomielite compresa), è stata segnalata nei pazienti affetti da cancro trattati con regimi terapeutici comprendenti bifosfonati, somministrati principalmente per via endovenosa. Molti di questi pazienti sono stati inoltre sottoposti a chemioterapia e corticosteroidi. Anche nei pazienti affetti da osteoporosi trattati con bifosfonati per via orale è stata segnalata osteonecrosi della mandibola/mascella.

Prendere in considerazione la possibilità di effettuare un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive prima del trattamento con bifosfonati nei pazienti che presentano fattori di rischio concomitanti (ad es. cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale).

Durante il trattamento, questi pazienti devono possibilmente evitare procedure odontoiatriche invasive. Nei pazienti che sviluppano osteonecrosi della mandibola/mascella durante il trattamento con bifosfonati, la chirurgia odontoiatrica può esacerbare tale condizione. Per i pazienti che necessitano di procedure odontoiatriche, non esistono dati che suggeriscano se la sospensione del trattamento a base di bifosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella.

Il programma di gestione di ogni paziente deve fondarsi sul parere clinico del medico curante sulla base della singola valutazione rischio/beneficio.

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

#### *Fratture atipiche del femore*

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

#### Osteonecrosi del canale uditivo esterno

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

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

Non sono stati condotti studi d'interazione formali, tuttavia non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali durante gli studi clinici.

L'ingestione concomitante di medicinali contenenti cationi polivalenti (ad es. calcio, magnesio, ferro e alluminio) interferisce con l'assorbimento di risedronato (vedere il paragrafo 4.4).

Il risedronato sodico non viene metabolizzato per via sistemica, non induce enzimi del citocromo P450 e presenta un basso legame proteico.

In studi di fase III con risedronato sodico somministrato ogni giorno per il trattamento dell'osteoporosi, l'uso di acido acetilsalicilico e FANS è stato segnalato rispettivamente dal 33% e dal 45% dei pazienti. Nello studio di fase III con monosomministrazione settimanale nelle donne in post-menopausa, l'uso di acido acetilsalicilico e FANS è stato segnalato rispettivamente dal 57% e dal 40% dei pazienti. Tra i soggetti che hanno fatto regolare utilizzo (3 o più giorni la settimana) di acido acetilsalicilico o FANS, l'incidenza degli eventi avversi a carico del tratto gastrointestinale superiore nei pazienti trattati con risedronato sodico è stata simile a quella dei pazienti di controllo.

Se considerato appropriato, il risedronato sodico può essere utilizzato in concomitanza alla supplementazione estrogenica (solo per le donne).

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

Non vi sono dati adeguati sull'uso di risedronato sodico nelle donne in gravidanza. Studi condotti su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere il paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Studi condotti su animali indicano che una piccola quantità di risedronato sodico viene escreta nel latte materno.

Il risedronato sodico non deve essere usato durante la gravidanza o nelle donne in allattamento.

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

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Il risedronato sodico è stato studiato in studi clinici di fase III condotti su più di 15.000 pazienti. La maggioranza degli effetti indesiderati osservati negli studi clinici è stata di gravità da lieve a moderata e normalmente non ha richiesto la sospensione della terapia.

Gli eventi avversi segnalati negli studi clinici di fase III nelle donne in post-menopausa con osteoporosi trattate fino a 36 mesi con risedronato sodico 5 mg/die (n=5020) o con il placebo (n=5048) e considerati possibilmente o probabilmente correlati al risedronato sodico sono elencati di seguito sulla base della seguente convenzione (le incidenze rispetto al placebo sono indicate tra parentesi): molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ;  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ;  $< 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ).

##### *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%)

Rare: 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: test di funzionalità epatica anomali\*

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

In uno studio multicentrico in doppio cieco della durata di un anno che ha confrontato la somministrazione giornaliera di 5 mg di risedronato sodico (n=480) e la somministrazione settimanale di 35 mg di risedronato sodico (n=485) in donne in post-menopausa con osteoporosi, i profili di sicurezza e tollerabilità generali sono stati simili. Sono stati segnalati i seguenti eventi avversi supplementari considerati dagli sperimentatori possibilmente o probabilmente correlati al farmaco (incidenza superiore per il 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 di 2 anni condotto sugli uomini con osteoporosi, la sicurezza generale e la tollerabilità sono state simili tra il gruppo di trattamento e il gruppo placebo. Le reazioni avverse sono state coerenti con quelle precedentemente osservate nelle donne.

*Analisi di laboratorio:* in alcuni pazienti sono state osservate diminuzioni precoci, transitorie, asintomatiche e lievi dei livelli di calcio e fosfato nel siero.

Durante l'esperienza post-marketing, sono state segnalate le seguenti ulteriori reazioni avverse:  
Rara: fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bisfosfonati).  
Molto raro: osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati).

Durante l'esperienza post-marketing, sono state segnalate le seguenti ulteriori reazioni avverse (frequenza non nota):

*Patologie dell'occhio:*

irite, uveite

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:*

osteonecrosi mandibola/mascella

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

ipersensibilità e reazioni cutanee, tra cui angioedema, eruzione generalizzata, orticaria, reazioni cutanee bollose e vasculite leucocitoclastica, alcune segnalazioni gravi e isolate di sindrome di Stevens Johnson e di necrolisi epidermica tossica;

- Perdita dei capelli.

*Disturbi del sistema immunitario:*

reazione anafilattica

*Patologie epatobiliari:*

gravi disturbi epatici. Nella maggior parte dei casi segnalati, i pazienti sono stati trattati anche con altri medicinali che provocano notoriamente disturbi epatici.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### 4.9 Sovradosaggio

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

Sono possibili diminuzioni del livello di calcio nel siero in seguito a un sovradosaggio consistente. In alcuni di questi pazienti possono verificarsi anche segni e sintomi di ipocalcemia.

Per legare il risedronato e diminuire l'assorbimento del risedronato sodico devono essere somministrati latte o antiacidi contenenti magnesio, calcio o alluminio. In caso di sovradosaggio consistente, prendere in considerazione una lavanda gastrica per eliminare la quantità di risedronato sodico non assorbita.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmaco-terapeutico: bifosfonati  
Codice ATC: M05 BA07.

Il risedronato sodico è un piridinil bifosfonato che si lega all'idrossiapatite ossea e che inibisce il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti. Il ricambio osseo diminuisce, mentre l'attività osteoblastica e la mineralizzazione ossea vengono mantenute. In studi preclinici, il risedronato sodico ha dimostrato di avere una potente attività anti-osteoclastica e anti-riassorbimento e ha aumentato in maniera dose dipendente la massa ossea e la resistenza biomeccanica dell'apparato scheletrico. L'attività di risedronato sodico è stata confermata attraverso la misurazione di marcatori biochimici per il ricambio osseo durante studi di farmacodinamica e clinici. In studi condotti su donne in post-menopausa, sono state osservate diminuzioni dei marcatori biochimici del ricambio osseo nell'arco di 1 mese che hanno raggiunto il livello massimo in 3-6 mesi. Le diminuzioni dei marcatori biochimici del ricambio osseo a 12 mesi sono state simili per risedronato 35 mg somministrato una volta a settimana e risedronato 5 mg somministrato ogni giorno. In uno studio condotto su uomini affetti da osteoporosi, le diminuzioni dei marcatori biochimici del ricambio osseo sono state osservate al primo intervallo di misurazione dopo 3 mesi e sono state nuovamente osservate a 24 mesi.

#### ***Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale:***

I fattori di rischio associati all'osteoporosi post-menopausale sono diversi e comprendono massa ossea ridotta, bassa densità minerale ossea, menopausa precoce, storia di fumo e storia familiare di osteoporosi. La conseguenza clinica dell'osteoporosi è rappresentata dalle fratture. Il rischio di fratture aumenta proporzionalmente al numero di fattori di rischio.

Sulla base degli effetti sulla variazione media della densità minerale ossea a livello della colonna vertebrale lombare, il risedronato 35 mg una volta a settimana (n=485) si è rivelato equivalente al risedronato 5 mg una volta al giorno (n=480) in uno studio multicentrico in doppio cieco della durata di un anno sulle donne in post-menopausa con osteoporosi.

Il programma clinico per risedronato sodico somministrato una volta al giorno ha studiato l'effetto di risedronato sodico sul rischio di fratture dell'anca e vertebrali e ha incluso donne in post-menopausa precoce e avanzata con e senza fratture. Sono state studiate dosi giornaliere di 2,5 mg e 5 mg e tutti i gruppi, compresi quelli di controllo, hanno ricevuto calcio e vitamina D (se i livelli al basale erano bassi). Il rischio assoluto e relativo di nuove fratture vertebrali e dell'anca è stato stimato attraverso l'uso di un'analisi del "tempo al primo evento".

- Due studi controllati con placebo (n=3.661) hanno arruolato donne in post-menopausa di età inferiore agli 85 anni con fratture vertebrali al basale. Il risedronato sodico 5 mg al giorno somministrato per 3 anni ha ridotto il rischio di nuove fratture vertebrali rispetto al gruppo di controllo. Nelle donne con rispettivamente almeno 2 o almeno 1 frattura vertebrale, la diminuzione del rischio relativo è stata rispettivamente del 49% e del 41% (incidenza di nuove fratture vertebrali con risedronato sodico rispettivamente del 18,1% e dell'11,3%, con il placebo del 29,0% e del 16,3%). L'effetto del trattamento è stato osservato alla fine del primo anno di trattamento. I benefici sono stati osservati anche nelle donne con fratture multiple al basale. Il risedronato sodico 5 mg al giorno ha inoltre diminuito la perdita di altezza annua a confronto con il gruppo di controllo.
- Due ulteriori studi controllati con placebo hanno arruolato donne in post-menopausa di età superiore ai 70 anni con o senza fratture vertebrali al basale. Sono state arruolate donne di 70-79 anni con punteggio T della densità minerale ossea del collo femorale <-3 DS (range del produttore, vale a dire -2,5 DS usando il NHANES III) e almeno un ulteriore fattore di rischio. Le donne di età ≥80 anni potevano essere arruolate sulla base di almeno un fattore di rischio di tipo non scheletrico di frattura dell'anca o di bassa densità minerale ossea del collo femorale. La significatività statistica dell'efficacia di risedronato a confronto con il placebo si raggiunge solo se i due gruppi di trattamento 2,5 mg e 5 mg vengono raggruppati. I risultati seguenti si basano solo su un'analisi *a-posteriori* di sottogruppi definiti dall'esperienza clinica e dalle attuali definizioni di osteoporosi:
  - nel sottogruppo di pazienti con punteggio T della densità minerale ossea del collo femorale <-2,5 DS (NHANES III) e almeno una frattura vertebrale al basale, il risedronato sodico somministrato per 3 anni ha diminuito il rischio di fratture dell'anca del 46% rispetto al gruppo di controllo (l'incidenza delle fratture dell'anca nei gruppi trattati con il risedronato sodico 2,5 mg e 5 mg combinati è stata del 3,8%, mentre con il placebo del 7,4%).
  - I dati suggeriscono che è possibile osservare una più limitata protezione nei pazienti molto anziani (>80 anni). Questo può essere dovuto all'importanza crescente di fattori non scheletrici per la frattura dell'anca con l'avanzare dell'età. In questi studi, i dati analizzati come endpoint secondario hanno indicato una diminuzione del rischio di nuove fratture vertebrali nei pazienti con bassa densità minerale ossea (DMO) del collo femorale senza frattura vertebrale e nei pazienti con bassa densità minerale ossea (DMO) del collo femorale con o senza frattura vertebrale.
- Il risedronato sodico 5 mg al giorno somministrato per 3 anni ha aumentato la densità minerale ossea (DMO) a confronto con il gruppo di controllo a livello di colonna vertebrale lombare, collo femorale, trocantere e polso e ha mantenuto la densità ossea sul terzo mediale del radio.
- In una terapia di follow-up di un anno dopo tre anni di trattamento con risedronato sodico 5 mg al giorno, è stata osservata una rapida reversibilità dell'effetto di soppressione di risedronato sodico sul tasso di ricambio osseo.
- I campioni da biopsia ossea prelevati da donne in post-menopausa trattate con risedronato sodico 5 mg al giorno per 2-3 anni hanno mostrato una prevista diminuzione moderata del ricambio osseo. L'osso formatosi durante il trattamento con risedronato sodico è stato di normale struttura lamellare e mineralizzazione ossea. Questi dati, insieme alla minore incidenza di fratture vertebrali correlate all'osteoporosi nelle donne con osteoporosi, sembrano indicare l'assenza di effetti nocivi sulla qualità dell'osso.

I rilievi endoscopici da numerosi pazienti con diversi disturbi gastrointestinali da moderati a gravi sia nei pazienti trattati con risedronato sodico, sia nei pazienti di controllo non hanno indicato alcuna evidenza di ulcere gastriche, duodenali o esofagee correlate al trattamento in nessun gruppo, sebbene nel gruppo di pazienti trattati con risedronato sodico sia stata non comunemente osservata duodenite.

### **Trattamento dell'osteoporosi negli uomini**

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

Gli aumenti della DMO sono stati osservati già 6 mesi dopo l'inizio del trattamento con risedronato sodico. Risedronato sodico 35 mg una volta a settimana ha prodotto aumenti medi della DMO a livello di colonna vertebrale lombare, collo femorale, trocantere e anca totale a confronto con il placebo dopo 2 anni di trattamento. L'efficacia anti-fratture non è stata dimostrata in questo studio.

L'effetto sull'osso (aumento della DMO e diminuzione dei marcatori del ricambio osseo) di risedronato sodico è simile in uomini e donne.

### **Popolazione pediatrica**

La sicurezza e l'efficacia del risedronato sodico sono state valutate in uno studio di 3 anni (uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, a gruppi paralleli della durata di un anno seguito da due anni di trattamento in aperto) in pazienti pediatriche di età compresa tra 4 anni e meno di 16 anni con osteogenesi imperfetta da lieve a moderata. In questo studio i pazienti di peso 10-30 Kg hanno ricevuto 2,5 mg di risedronato al giorno ed i pazienti di peso superiore a 30 kg hanno ricevuto 5 mg di risedronato al giorno. Dopo il completamento della fase di un anno di studio, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo della DMO della colonna lombare nei pazienti trattati con risedronato rispetto al gruppo di pazienti trattati con placebo; tuttavia è stata riscontrata un' aumentata incidenza di pazienti con almeno 1 nuova frattura morfometrica vertebrale (identificata da raggi x) nel gruppo di pazienti trattati con risedronato rispetto al placebo. Durante il periodo di un anno in doppio cieco, la percentuale di pazienti che hanno riportato fratture è stato del 30,9% nel gruppo risedronato e del 49,0% nel gruppo placebo.

Nel periodo in aperto in cui tutti i pazienti hanno ricevuto risedronato (dal mese 12 al mese 36), sono state riportate fratture cliniche dal 65,3% dei pazienti inizialmente randomizzati nel gruppo placebo e dal 52,9% dei pazienti inizialmente randomizzati nel gruppo risedronato. Nel complesso, i risultati non sono sufficienti per sostenere l'uso di risedronato sodico in pazienti pediatriche affette da osteogenesi imperfetta da lieve a moderata.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

*Assorbimento:* l'assorbimento dopo una dose orale è relativamente rapido ( $t_{max} \sim 1$  ora) ed è indipendente dalla dose nell'intervallo di dose studiato (studio a dose singola, da 2,5 a 30 mg; studi a dose multipla, da 2,5 a 5 mg al giorno e fino a 50 mg di dosaggio settimanale). La biodisponibilità orale media della compressa è dello 0,63% ed è diminuita quando il risedronato sodico è stato somministrato con il cibo. La biodisponibilità è stata simile negli uomini e nelle donne.

*Distribuzione:* il volume di distribuzione medio allo steady state è di 6,3 l/kg negli esseri umani. Il legame con le proteine plasmatiche è circa del 24%.

*Metabolismo:* non c'è evidenza del metabolismo sistemico di risedronato sodico.

*Eliminazione:* circa la metà della dose assorbita viene escreta nelle urine nell'arco di 24 ore e l'85% di una dose endovenosa viene recuperato nelle urine dopo 28 giorni. La clearance renale media è di 105 ml/min e la clearance totale media è di 122 ml/min; tale differenza è probabilmente attribuibile alla clearance dovuta all'assorbimento osseo. La clearance renale non dipende dalla concentrazione e sussiste un rapporto lineare tra clearance renale e clearance della creatinina. Il risedronato sodico non assorbito viene eliminato inalterato nelle feci. Dopo la somministrazione orale, il profilo concentrazione-tempo presenta tre fasi di eliminazione con un'emivita terminale di 480 ore.

*Popolazioni speciali*

*Anziani:* non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

*Utilizzatori di acido acetilsalicilico/FANS:* tra i soggetti che hanno fatto regolare utilizzo (3 o più giorni la settimana) di acido acetilsalicilico o FANS, l'incidenza degli eventi avversi a carico del tratto gastrointestinale superiore nei pazienti trattati con il risedronato sodico è stata simile a quella dei pazienti di controllo.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In studi tossicologici condotti su ratti e cani, gli effetti tossici epatici dose-dipendenti di risedronato sodico sono stati osservati principalmente sotto forma di aumenti degli enzimi con alterazioni istologiche nei ratti.



La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. La tossicità testicolare si è verificata in ratti e cani ad esposizioni considerate superiori all'esposizione terapeutica per l'essere umano. Le incidenze di irritazione delle vie aeree superiori correlate alla dose sono state osservate frequentemente nei roditori. Sono stati osservati effetti simili con altri bifosfonati. Gli effetti sulle vie respiratorie inferiori sono stati osservati anche in studi a lungo termine su roditori, sebbene la significatività clinica di questi risultati non sia ancora chiara. In studi sulla tossicità riproduttiva a esposizioni analoghe a quella clinica, sono state osservate alterazioni dell'ossificazione nello sterno e/o nel cranio di feti di ratti trattati e ipocalcemia e mortalità nelle femmine gravide che hanno partorito. Non è stata osservata alcuna evidenza di teratogenesi a 3,2 mg/kg/die nel ratto e a 10 mg/kg/die nel coniglio, sebbene siano disponibili solo dati su un numero limitato di conigli. La tossicità materna ha impedito di eseguire test a dosi più elevate. Gli studi sulla genotossicità e sulla cancerogenesi non hanno mostrato alcun rischio particolare per gli esseri umani.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa:*

Amido pregelatinizzato (mais)

Cellulosa microcristallina

Crospovidone

Magnesio stearato

*Film di rivestimento:*

Ipromellosa

Lattosio monoidrato

Titanio diossido (E171)

Macrogol 4000

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

5 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 opaco di PVC/PE/PVDC/alluminio in una scatola di cartone.

Confezioni: 1, 2, 4, 10, 12, 16 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

Teva Italia S.r.l. – Via Messina, 38 – 20154 Milano

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

040029011 - "35 mg compresse rivestite con film" 1 compressa in blister PVC/PE/PVDC/AL  
040029023 - "35 mg compresse rivestite con film " 2 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL  
040029035 - "35 mg compresse rivestite con film " 4 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL  
040029047 - "35 mg compresse rivestite con film " 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL  
040029050 - "35 mg compresse rivestite con film " 12 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL  
040029062 - "35 mg compresse rivestite con film " 16 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

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

Data della prima autorizzazione :29 dicembre 2010

Data del rinnovo più recente : 26 maggio 2015

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco