

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Risedronato Teva Pharma 75 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di risedronato sodico (equivalenti a 69,6 mg di acido risedronico).

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 299,8 mg di lattosio monoidrato (equivalenti a 284,8 mg di lattosio anidro).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa rivestita con film, di colore rosa, rotonda, biconvessa, con impresso "R 75" su un lato e liscia sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa ad aumentato rischio di fratture (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata negli adulti è di una compressa da 75 mg per via orale per due giorni consecutivi al mese. La prima compressa deve essere assunta nello stesso giorno di ogni mese, seguita dalla seconda compressa il giorno successivo.

I pazienti devono essere informati che, nel caso dimentichino di assumere una dose, devono prendere la compressa il mattino del giorno successivo a quello in cui ci si ricorda della compressa, a meno che l'intervallo di tempo che intercorre fino alle successive dosi mensili programmate sia inferiore a 7 giorni. I pazienti devono poi riprendere ad assumere il risedronato per due giorni consecutivi al mese nel giorno in cui la compressa viene normalmente assunta.

Se le successive dosi mensili sono previste entro 7 giorni, i pazienti devono attendere fino alle dosi mensili successive e poi continuare ad assumere il risedronato per due giorni consecutivi ogni mese, come stabilito inizialmente.

Non devono essere assunte tre compresse nella stessa settimana.

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

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

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose, in quanto la biodisponibilità, la distribuzione e l'eliminazione negli anziani (> 60 anni di età) sono risultate simili a quelle osservate nei soggetti più giovani.

Questo è stato osservato anche in pazienti molto anziani, di età pari o superiore 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 paragrafi 4.3 e 5.2).

Popolazione pediatrica

L'uso di risedronato sodico non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 18 anni a causa della scarsità di dati sulla sua sicurezza ed efficacia (vedere anche paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

L'assorbimento di risedronato sodico viene influenzato dall'assunzione di cibo e cationi polivalenti (vedere paragrafo 4.5), pertanto, per assicurare un assorbimento adeguato, i pazienti devono assumere la compressa prima di colazione: almeno 30 minuti prima della prima assunzione giornaliera di cibo, altri medicinali o bevande (a parte l'acqua naturale). L'unica bevanda che deve essere assunta con le compresse di Risedronato Teva Pharma 75 mg compresse rivestite con film è l'acqua naturale (acqua di rubinetto). Si tenga presente che alcune acque minerali possono contenere una concentrazione elevata di calcio e, pertanto, non devono essere utilizzate (vedere paragrafo 5.2).

La compressa deve essere deglutita intera e non deve essere succhiata o masticata. Per favorire il transito esofageo della compressa, essa deve essere ingerita in posizione eretta con un bicchiere di acqua naturale (> 120 ml). Dopo aver assunto la compressa, i pazienti non devono coricarsi per 30 minuti (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipocalcemia (vedere 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 Risedronato Teva Pharma 75 mg compresse rivestite con film (vedere paragrafo 4.5). Per ottenere l'efficacia desiderata, è necessario attenersi rigorosamente alle raccomandazioni sulla somministrazione (vedere 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 bifosfonati, compreso il risedronato sodico, in età avanzata (>80 anni) è limitata (vedere paragrafo 5.1).

I bifosfonati 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 a livello dell'esofago o del tratto gastrointestinale superiore (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 o 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 pirosi.

L'ipocalcemia deve essere trattata prima di iniziare la terapia a base di Risedronato Teva Pharma 75 mg compresse rivestite con film. 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 Teva Pharma 75 mg compresse rivestite con film.

L'osteonecrosi della mandibola, 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.

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.

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

Fratture atipiche del femore

Sono state riportate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bisfosfonati per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte possono verificarsi in qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo, e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato con reperti di diagnostica per immagini a evidenze radiografiche di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto, nei pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. 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.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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 di confronto tra 75 mg per 2 giorni consecutivi al mese e 5 mg al giorno nelle donne in post-menopausa, il 54,8% delle pazienti riportava l'uso di acido acetilsalicilico/FANS. Percentuali simili di pazienti hanno segnalato eventi avversi a carico del tratto gastrointestinale superiore, a prescindere dall'uso di FANS e aspirina.

Se considerato appropriato, il risedronato sodico può essere utilizzato in concomitanza alla supplementazione estrogenica.

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

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

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati sull'uso di risedronato sodico nelle donne in gravidanza. Studi condotti su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Allattamento

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 dalle donne in allattamento.

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

Risedronato Teva Pharma non ha effetti 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 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 ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); 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%)

Molto raro: osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati)

Esami diagnostici:

Raro: prove 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 2 anni, che ha confrontato la somministrazione giornaliera di 5 mg di risedronato sodico (n=613) e la somministrazione delle compresse da 75 mg di risedronato sodico (n=616) per due giorni consecutivi al mese in donne in post-menopausa con osteoporosi, i profili di sicurezza generali sono stati simili. Sono stati segnalati i seguenti eventi avversi supplementari considerati dagli sperimentatori possibilmente o probabilmente correlati al farmaco e con una frequenza di almeno l'1% (incidenza superiore per il gruppo trattato con risedronato sodico 75 mg rispetto a quello trattato con risedronato sodico 5 mg): gastrite erosiva (1,5% vs 0,8%), vomito (1,3% vs 1,1%), artralgia (1,5% vs 1,0%), dolore osseo (1,1% vs 0,5%) e dolore agli arti (1,1% vs 0,5%), reazioni di fase acuta quali febbre e/o malattia simil-influenzale (entro 5 giorni dalla prima dose) (0,6% vs. 0,0%).

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 riportate le seguenti reazioni:

Raro: fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (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 della 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 tossica epidermica; perdita di 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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

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

Sintomi

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

Gestione

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

Categoria farmacoterapeutica: bifosfonati

Codice ATC: M05 BA07.

Meccanismo d'azione

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, nell'arco di 1 mese sono state osservate diminuzioni dei marcatori biochimici del ricambio osseo, e tali diminuzioni hanno raggiunto il livello massimo in 3-6 mesi. In uno studio della durata di 2 anni, le diminuzioni dei marcatori biochimici del ricambio osseo (collagene urinario N-telopeptide cross-linked e fosfatasi alcalina sierica osso-specifica) sono state simili tra la somministrazione delle compresse di risedronato sodico 75 mg per due giorni consecutivi al mese e la somministrazione giornaliera delle compresse di risedronato sodico 5 mg 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, presenza di precedenti fratture, menopausa precoce, storia di fumo, consumo di alcol 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 percentuale della densità minerale ossea a livello della colonna vertebrale lombare, il risedronato sodico 75 mg (n=524) somministrato in due giorni consecutivi al mese si è rivelato equivalente al risedronato sodico 5 mg (n=527) somministrato una volta al giorno in uno studio multicentrico in doppio cieco della durata di 2 anni sulle donne in post-menopausa con osteoporosi. Entrambi i gruppi hanno registrato

aumenti percentuali medi della densità minerale ossea a livello della colonna vertebrale lombare statisticamente significativi rispetto al basale a 6, 12, 24 mesi e all'endpoint .

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 vertebrali, 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 inferiore 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 (incidenza delle fratture dell'anca nei gruppi trattati con il risedronato sodico 2,5 e 5 mg combinati 3,8%, con placebo 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 del collo femorale senza frattura vertebrale e nei pazienti con bassa densità minerale ossea 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 struttura lamellare e mineralizzazione ossea normali. 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 che 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.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di 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 2 anni di trattamento in aperto) nei pazienti pediatrici di età compresa tra 4 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.

Al termine della fase randomizzata, in doppio cieco, controllata con placebo, della durata di un anno, è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo della densità minerale ossea della colonna lombare nel gruppo trattato con risedronato rispetto al gruppo trattato con placebo; comunque, un aumento del numero di pazienti con almeno una nuova frattura vertebrale morfometrica (identificata da raggi-x) è stato rilevato nel gruppo trattato con risedronato rispetto al gruppo trattato con 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 pediatrici affetti 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 75 mg per due giorni consecutivi al mese). La biodisponibilità orale media della compressa è dello 0,63% e diminuisce quando il risedronato sodico viene somministrato con il cibo. Rispetto a un digiuno di 4 ore dopo l'assunzione della dose, la biodisponibilità diminuisce di circa il 50% e il 30% se si consuma la colazione rispettivamente 30 minuti o 1 ora dopo la somministrazione di una compressa di Risedronato Teva Pharma. È stato dimostrato che l'assunzione della compressa da 75 mg con acqua dura diminuisce la biodisponibilità di circa il 60% rispetto all'assunzione con acqua naturale. 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%.

Biotrasformazione

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.

Altre 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:

- Lattosio monoidrato
- Amido di mais
- Amido pregelatinizzato (mais)
- Silice colloidale anidra
- Sodio stearilfumarato
- Magnesio stearato

Film di rivestimento:

- Opadry rosa II85F240031 contenente:
 - Alcool polivinilico
 - Titanio diossido (E171)
 - Macrogol
 - Talco
 - Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

36 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni blister trasparenti di PVC/PVdC-alluminio in una scatola di cartone.
Confezioni blister contenenti 2, 4, 6, 8 e 12 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 Pharma B.V. - Swensweg 5 2031 GA Haarlem , Paesi Bassi

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

AIC n. 040924019	2 compresse rivestite con film
AIC n. 040924021	4 compresse rivestite con film
AIC n. 040924033	6 compresse rivestite con film
AIC n. 040924045	8 compresse rivestite con film
AIC n. 040924058	12 compresse rivestite con film

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

GU n. 198 del 26/08/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO