RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Risedronato Sandoz 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 con effetto noto
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

Compresse rivestite 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 di risedronato sodico, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

<u>Posologia</u>
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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

I pazienti devono essere informati che, nel caso dimentichino di assumere una dose, devono assumere una compressa di Risedronato Sandoz 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 Sandoz 35 mg deve essere assunto con un bicchiere di acqua naturale (>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.

Pazienti 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 sodico in questa popolazione. Il risedronato sodico 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipocalcemia (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 naturale) e farmaci contenenti cationi polivalenti (quali calcio, magnesio, ferro e alluminio) interferiscono con l'assorbimento di bifosfonati 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 bifosfonati 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 bifosfonati compreso il risedronato sodico nei pazienti molto anziani (>80 anni) è limitata (vedere il paragrafo 5.1).

I bifosfonati 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 sodico 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 mandibola

Nei pazienti oncologici che ricevevano regimi di trattamento che includevano bifosfonati somministrati principalmente per via endovenosa è stata segnalata osteonecrosi della mandibola, 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 mandibola è stata segnalata anche nei pazienti con osteoporosi che ricevevano bifosfonati 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 bifosfonati.

Durante il trattamento questi pazienti devono evitare procedure odontoiatriche invasive, se possibile. Nei pazienti che sviluppano osteonecrosi della mandibola durante la terapia con i bifosfonati, 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 bifosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/07/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 a 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.

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 medicinale.

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.

Documento reso disponibile da AIFA il 26/07/2016
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Il risedronato sodico 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 (≥1/10)
Comune (da ≥1/100 a <1/10)
Non comune (da ≥1/1000 a <1/100)
Raro (da ≥1/10.000 a <1/1000)
Molto raro (<1/10.000)
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<u>Patologie del sistema nervoso</u>
Comune: cefalea (1,8% vs 1,4%)

<u>Patologie dell'occhio</u>
Non comune: irite *

<u>Patologie gastrointestinali</u>
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%)

<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u>
Comune: dolore muscoloscheletrico (2,1% vs 1,9%)

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 sodico 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 sodico 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 (con frequenza sconosciuta):

Disturbi del sistema immunitario
reazione anafilattica.

Patologie dell'occhio
irite, uveite

Patologie epatobiliari
gravi epatologie 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 mandibola

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bisfosfonati) (frequenza rara)
osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati; frequenza molto raro).

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 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 ridurne 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: bifosfonati.
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 ha mostrato una potente azione anti-osteoclastica e antiriassorbimento, 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 sodico 35 mg una volta alla settimana e con risedronato sodico 5 mg/die.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 sodico 35 mg/settimana (n=485) si è dimostrato equivalente a risedronato sodico 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/07/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 di 3 anni (uno studio randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato, multicentrico, gruppo parallelo della durata di un anno seguito da 2 anni di trattamento in aperto) in pazienti pediatrici di età compresa tra 4 e meno di 16 anni con osteogenesi imperfetta da lieve a moderata. In questo studio, i pazienti con peso 10-30 kg hanno ricevuto 2,5 mg di risedronato al giorno e i pazienti di peso superiore a 30 kg hanno ricevuto 5 mg di risedronato al giorno.
Dopo il completamento della sua durata di un anno, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, è stata dimostrato un aumento statisticamente significativo della DMO della colonna lombare nel gruppo risedronato versus gruppo placebo; tuttavia è stato riscontrato un numero aumentato di pazienti con almeno 1 nuova frattura vertebrale morfometrica (identificata dai raggi X) nel gruppo risedronato rispetto al placebo. Durante il periodo di un anno in doppio cieco, la percentuale di pazienti che hanno riportato fratture cliniche è stata del 30,9% nel gruppo risedronato e 49,0% nel gruppo placebo.

Nel periodo in aperto dove tutti i pazienti hanno ricevuto risedronato (dal 12° al 36° mese), sono state riportate fratture cliniche dal 65,3% dei pazienti inizialmente randomizzati al gruppo placebo e dal 52,9% dei pazienti inizialmente randomizzati al gruppo risedronato. Inoltre, i risultati non supportano l’uso di risedronato sodico in pazienti pediatrici con osteogenesi imperfetta da lieve a moderata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Documento reso disponibile da AIFA il 26/07/2016
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

L'assorbimento di una dose orale è relativamente rapido (t_{max} ~ 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
Pazienti 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 sodico 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 bifosfonati. 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 è stata osservata alcuna prova di teratogenesi alla dose di 3,2 mg/kg/die nel ratto e a quella di 10 mg/kg/die nel coniglio, sebbene i dati siano disponibili unicamente su un numero limitato di conigli. La tossicità materna ha impedito lo studio di dosi maggiori. Gli studi 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.

Flacone HDPE: 2 anni
Usare entro 6 mesi dalla prima apertura del flacone HDPE.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Documento reso disponibile da AIFA il 26/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in AL/PVC contenenti 1, 2, 4, 10, 12, 16, 28, 84 compresse rivestite con film.
Flaconi in HDPE con tappo HDPE contenenti 1, 2, 4, 10, 12, 16, 28, 84 compresse rivestite con film.

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

Sandoz S.p.A. - Largo U. Boccioni,1 - 21040 Origgio (VA)

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

35 mg compresse rivestite con film 1 compressa in blister AL/PVC AIC n. 040178016
35 mg compresse rivestite con film 2 compresse in blister AL/PVC AIC n. 040178028
35 mg compresse rivestite con film 4 compresse in blister AL/PVC AIC n. 040178030
35 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister AL/PVC AIC n. 040178042
35 mg compresse rivestite con film 12 compresse in blister AL/PVC AIC n. 040178055
35 mg compresse rivestite con film 16 compresse in blister AL/PVC AIC n. 040178067
35 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister AL/PVC AIC n. 040178079
35 mg compresse rivestite con film 84 compresse in blister AL/PVC AIC n. 040178081
35 mg compresse rivestite con film 1 compressa in flacone PE AIC n. 040178093
35 mg compresse rivestite con film 2 compresse in flacone PE AIC n. 040178105
35 mg compresse rivestite con film 4 compresse in flacone PE AIC n. 040178117
35 mg compresse rivestite con film 10 compresse in flacone PE AIC n. 040178129
35 mg compresse rivestite con film 12 compresse in flacone PE AIC n. 040178131
35 mg compresse rivestite con film 16 compresse in flacone PE AIC n. 040178143
35 mg compresse rivestite con film 28 compresse in flacone PE AIC n. 040178156
35 mg compresse rivestite con film 84 compresse in flacone PE AIC n. 040178168

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/07/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12/01/2011 – 18/08/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/07/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).