

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RISEDRONATO EG 5 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente(i) con effetto noto

0,57 mg di lattosio in ogni compressa

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film, biconvesse, rotonde di colore bianco con un diametro di 6,1 mm ed uno spessore di 2,6 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale per ridurre il rischio di fratture vertebrali. Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale manifesta per ridurre il rischio di fratture dell'anca. Prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale nelle donne ad aumentato rischio di osteoporosi (vedere paragrafo 5.1). Mantenimento o aumento della massa ossea nelle donne in postmenopausa in terapia corticosteroidica sistemica a lungo termine (oltre i tre mesi) con una dose uguale o superiore a 7,5 mg/die di prednisone o composti equivalenti.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose giornaliera raccomandata per gli adulti è di una compressa da 5 mg per via orale.

##### Modo di somministrazione

L'assorbimento di risedronato è influenzato dal cibo e pertanto, per assicurarne un assorbimento adeguato, i pazienti devono assumere il risedronato:

- al mattino prima della colazione: almeno 30 minuti prima di ingerire il primo cibo, altri medicinali o bevande del giorno (eccezione fatta per l'acqua naturale).

Nel caso particolare che la somministrazione prima della colazione non sia possibile, il risedronato può essere assunto tra i pasti o alla sera ogni giorno

alla stessa ora, attenendosi strettamente alle seguenti istruzioni, per assicurarsi che il risedronato sia assunto a stomaco vuoto:

- tra i pasti: il risedronato deve essere somministrato almeno 2 ore prima o almeno 2 ore dopo la assunzione di qualsiasi cibo, medicinale o bevanda (ad eccezione dell'acqua naturale).
- la sera: il risedronato deve essere assunto almeno 2 ore dopo l'ultima assunzione di cibo, medicinale o bevanda della giornata (eccezione fatta per l'acqua naturale). Il risedronato deve essere assunto almeno 30 minuti prima di coricarsi.

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

Le compresse devono essere deglutite intere e non sciolte o masticate. Per favorire il transito della compressa nello stomaco assumere il risedronato con un bicchiere di acqua naturale ( $\geq 120$  ml) mantenendo una posizione eretta (seduta o in piedi). I pazienti non devono coricarsi per 30 minuti dopo aver ingerito la compressa (vedere paragrafo 4.4).

L'integrazione di calcio e vitamina D deve essere considerata in caso di apporto dietetico inadeguato.

#### *Durata del trattamento*

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

#### *Anziani:*

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

#### *Pazienti con danno renale:*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con danno renale da lieve a moderato. L'impiego di risedronato sodico è controindicato in pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

#### *Popolazione pediatrica:*

Il risedronato sodico non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni a causa di dati insufficienti sulla sicurezza e efficacia (vedere anche paragrafo 5.1).

### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza e allattamento.

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

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Cibo, bevande (eccezione fatta per l'acqua naturale) e medicinali contenenti cationi polivalenti (quali calcio, magnesio, ferro e alluminio), interferiscono con l'assorbimento dei bifosfonati e non devono essere assunti contemporaneamente al risedronato (vedere paragrafo 4.5). Per raggiungere l'efficacia desiderata, è necessario attenersi scrupolosamente alle istruzioni sulla somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

L'efficacia dei bifosfonati nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale è correlata alla presenza di una diminuita densità minerale ossea (T-score della DMO per l'anca o per la colonna vertebrale lombare  $\leq -2.5$  DS) e/o prevalenza di fratture.

L'età avanzata o fattori clinici di rischio per le fratture da soli non giustificano l'inizio del trattamento dell'osteoporosi con un bifosfonato. L'evidenza a supporto dell'efficacia dei bifosfonati compreso il risedronato, in donne molto anziane (più di 80 anni) è limitata (vedere paragrafo 5.1).

I bifosfonati sono stati associati a esofagiti, gastriti, ulcere esofagee e gastroduodenali. Pertanto, si deve prestare cautela:

- in pazienti con anamnesi positiva per disturbi all'esofago che provocano un ritardo del transito esofageo o dello svuotamento gastrico, come restringimento o acalasia
- in pazienti incapaci di mantenere il busto eretto per almeno 30 minuti dal momento in cui assumono la compressa
- se il risedronato viene somministrato a pazienti con problemi in atto o recenti a carico dell'esofago o del tratto gastrointestinale superiore (incluso esofago di Barrett noto).

I medici prescrittori devono sottolineare ai pazienti l'importanza di prestare attenzione alle istruzioni sulla somministrazione e di essere attenti a qualsiasi segno o sintomo di una possibile reazione esofagea. I pazienti devono essere avvertiti di consultare immediatamente il medico nel caso sviluppino sintomi di irritazione all'esofago quali disfagia, dolore alla deglutizione, dolore retrosternale oppure comparsa/peggioramento di bruciore gastrico.

Si deve correggere l'ipocalcemia prima dell'inizio della terapia con il risedronato. Si devono inoltre trattare altri disturbi delle ossa e del metabolismo minerale (per es. disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D) quando si inizia la terapia con il risedronato.

È stata segnalata osteonecrosi mandibolare/mascellare, in genere associata all'estrazione dentale e/o a infezione locale (inclusa l'osteomielite), in pazienti

affetti da cancro e sottoposti a regimi terapeutici che includevano i bifosfonati per lo più somministrati per via endovenosa. Molti di questi pazienti si sottoponevano anche a chemioterapia ed erano trattati con corticosteroidi. È stata riportata osteonecrosi mandibolare/mascellare anche in pazienti con osteoporosi trattati con bifosfonati per via orale.

Prima di iniziare un trattamento con bifosfonati in pazienti con fattori di rischio concomitanti (p. es. cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale) deve essere presa in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive.

Nel corso del trattamento questi pazienti devono evitare, se possibile, di sottoporsi a procedure odontoiatriche invasive. Pazienti che sviluppano osteonecrosi mandibolare/mascellare durante il trattamento con bifosfonati possono peggiorare tale condizione se nel frattempo si sottopongono a chirurgia odontoiatrica. Non sono disponibili dati che suggeriscano se la sospensione della terapia con bifosfonati riduca il rischio di osteonecrosi mandibolare/mascellare nei pazienti che richiedono procedure odontoiatriche. Il giudizio clinico del medico deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente sulla base del rapporto rischio/beneficio individuale.

È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bifosfonati, 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 bifosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

#### Fratture atipiche del femore

Sono state riportate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bifosfonati 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 bifosfonati 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 bifosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale.

Durante il trattamento con bifosfonati 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 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 d'interazione**

Non sono stati condotti studi sulle interazioni con altri trattamenti, tuttavia negli studi clinici non si sono osservate interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali. Negli studi di fase III sul risedronato nel trattamento dell'osteoporosi, rispettivamente il 33% e il 45% delle pazienti hanno assunto acido acetilsalicilico o altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

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

Cibo, bevande (ad eccezione dell'acqua naturale) e medicinali contenenti cationi polivalenti (per es. calcio, magnesio, ferro e alluminio) interferiscono con l'assorbimento di risedronato (vedere paragrafo 4.4).

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

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

Non esistono dati adeguati sull'uso di risedronato sodico nelle donne in gravidanza. Gli studi effettuati sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per gli esseri umani non è noto. Gli studi effettuati sugli animali indicano che una piccola quantità di risedronato sodico passa nel latte materno.

Risedronato sodico non deve essere utilizzato da donne incinte o che stanno allattando al seno.

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

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

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Il risedronato è stato studiato in studi clinici di fase III che hanno coinvolto più di 15.000 pazienti.

La maggioranza degli effetti indesiderati riscontrati nel corso degli studi clinici è stata di grado lieve o moderato e di solito non ha richiesto l'interruzione della terapia.

Gli effetti avversi verificatisi durante gli studi clinici di fase III nelle donne in post-menopausa con osteoporosi trattate fino a 36 mesi con risedronato alla dose di 5 mg/die (n=5020) o con placebo (n=5048), e considerati possibilmente o probabilmente correlati al risedronato, sono elencati utilizzando la seguente definizione (l'incidenza verso placebo è indicata tra parentesi):

Molto comune (>1/10); comune (>1/100; <1/10); non comune (>1/1.000; <1/100); raro (>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 muscolo-scheletrico (2.1% vs. 1.9 %).

*Esami diagnostici:*

Raro: Anormalità nei test di funzionalità epatica \*.

\* Nessuna incidenza rilevante dagli studi clinici di Fase III sull'osteoporosi; la frequenza è basata sui dati di eventi avversi/laboratorio/rechallenge provenienti da studi clinici precedenti.

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

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

*Patologie dell'occhio:*

Non nota: Irite, uveite.

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:*

Non nota: Osteonecrosi mandibolare/mascellare.

Raro: Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bifosfonati).

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

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

Non nota: Reazioni cutanee e di ipersensibilità, compresi angioedema, eruzione generalizzata, orticaria, reazioni cutanee bollose, vasculite leucocitoclastica, tra cui alcune forme gravi, compresi casi isolati di sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica.

Perdita dei capelli.

*Disturbi del sistema immunitario:*  
Non nota: Reazioni anafilattiche

*Patologie epatobiliari:*

Non nota: Disturbi epatici gravi. Nella maggior parte dei casi segnalati i pazienti erano stati trattati con altri medicinali noti per causare 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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

### **4.9. Sovradosaggio**

Non sono disponibili dati specifici sul trattamento di casi di sovradosaggio con risedronato sodico.

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

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Bifosfonati  
Codice ATC: M05BA07

Il risedronato sodico è un piridinilbifosfonato che si fissa all'idrossiapatite dell'osso e inibisce il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti. Il turnover osseo viene ridotto mentre l'attività osteoblastica e la mineralizzazione ossea vengono mantenute. In studi preclinici, il risedronato sodico ha mostrato una potente azione anti-osteoclastica e anti-riassorbimento determinando un aumento dose dipendente della massa ossea e della resistenza biomeccanica dell'osso. L'attività del risedronato sodico è stata confermata da misurazioni degli indici biochimici del turnover osseo durante studi farmacodinamici e clinici. Diminuzioni degli indici biochimici del turnover osseo sono state osservate entro 1 mese e hanno raggiunto il livello massimo entro 3-6 mesi.

### ***Terapia e Prevenzione dell'Osteoporosi Postmenopausale:***

Molti fattori di rischio sono associati all'osteoporosi postmenopausale, tra cui ridotta massa ossea, ridotta densità minerale ossea, menopausa precoce, abitudine al fumo e anamnesi familiare positiva per osteoporosi. La

conseguenza clinica dell'osteoporosi sono le fratture. Il rischio di fratture aumenta con l'aumentare dei fattori di rischio.

Il programma di sviluppo clinico ha valutato gli effetti del risedronato sodico sul rischio di fratture dell'anca e vertebrali ed ha incluso donne in post-menopausa, sia precoce che tardiva, con o senza fratture. Sono state valutate dosi di 2,5 e 5 mg al giorno e tutti i gruppi, inclusi quelli di controllo, ricevevano calcio e vitamina D (se i livelli basali risultavano bassi). Il rischio assoluto e relativo di nuove fratture vertebrali e dell'anca è stato calcolato mediante l'impiego di un'analisi "time to first event".

- Due studi (n=3.661) controllati verso placebo hanno arruolato donne in post-menopausa d'età inferiore agli 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. In donne con rispettivamente almeno 2 o almeno 1 frattura vertebrale, la riduzione del rischio relativo è stato rispettivamente del 49% e 41% (l'incidenza di nuove fratture vertebrali con risedronato sodico è stata del 18,1% e 11,3%, mentre con placebo rispettivamente del 29% e 16,3%). L'effetto del trattamento è stato osservato già dalla fine del primo anno di terapia. I benefici sono stati dimostrati anche in donne con fratture multiple al basale. Il risedronato sodico 5 mg al giorno ha ridotto anche la perdita della statura annua rispetto al gruppo di controllo.
- Due ulteriori studi controllati verso placebo hanno arruolato donne in post-menopausa d'età superiore ai 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 di età  $\geq 80$  anni potevano essere arruolate sulla base di almeno un fattore di rischio di tipo non scheletrico per la frattura dell'anca o in base a una diminuita densità minerale del collo del femore. Dal punto di vista statistico l'efficacia del risedronato sodico nei confronti del placebo è stata raggiunta solo quando i due gruppi trattati con 2,5 e 5 mg sono stati combinati. I risultati seguenti si basano solo sull'analisi *a posteriori* di sottogruppi di pazienti scelti da casi clinici o sull'attuale definizione di osteoporosi:
  - In un sottogruppo di pazienti con il T-score della DMO del collo del femore  $< -2.5$  DS (NHANES III) e con almeno una frattura vertebrale al basale, il risedronato sodico somministrato per tre anni ha ridotto il rischio di frattura dell'anca nel 46% dei casi rispetto al gruppo di controllo (l'incidenza delle fratture d'anca nei gruppi trattati con risedronato sodico 2,5 e 5 mg è stata del 3,8%, con placebo del 7,4%).
  - I dati suggeriscono che una più limitata protezione si evidenzia in pazienti più anziani ( $> 80$  anni). Questo può essere conseguenza dell'accresciuta importanza dei fattori di rischio non scheletrici per la frattura dell'anca con l'aumento d'età. In questi studi, l'analisi degli endpoint secondari ha mostrato la diminuzione del rischio di nuove fratture vertebrali in pazienti con una diminuita DMO del collo del femore senza fratture vertebrali e in pazienti con diminuita DMO del collo del femore con o senza fratture vertebrali.



- Il risedronato sodico 5 mg al giorno somministrato per 3 anni ha incrementato la densità minerale ossea (DMO) della colonna lombare, del collo del femore, del trocantere e del polso rispetto al gruppo di controllo e ha prevenuto la perdita ossea a livello del terzo distale del radio.
- Nell'anno successivo all'interruzione della terapia dopo tre anni di trattamento con il risedronato sodico 5 mg al giorno si è osservata una rapida reversibilità degli effetti soppressivi del risedronato sodico sulla velocità di turnover dell'osso.
- In donne in post-menopausa che assumono estrogeni, il risedronato sodico 5 mg al giorno ha aumentato la densità minerale ossea (DMO) limitatamente a livello del collo del femore e del terzo distale del radio, rispetto alle pazienti in terapia con soli estrogeni.
- Le biopsie ossee effettuate su donne in post-menopausa, trattate con risedronato sodico 5 mg al giorno per 2-3 anni hanno confermato la prevista moderata diminuzione del turnover osseo. Il tessuto osseo durante il trattamento con risedronato sodico è risultato avere una struttura lamellare e tasso di mineralizzazione ossea normali. Questi dati insieme alla diminuita incidenza di fratture vertebrali di natura osteoporotica in 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 sodico sia appartenenti al gruppo di controllo, affette da vari disturbi gastrointestinali di entità da moderata a grave, non hanno evidenziato ulcere esofagee, gastriche o duodenali correlabili alla terapia, sebbene nel gruppo risedronato sodico si siano osservati non comunemente casi di duodenite.
- In uno studio clinico di confronto in donne affette da osteoporosi postmenopausale trattate con una dose prima della colazione o con una dose in altri momenti della giornata, l'aumento della densità minerale ossea della colonna vertebrale lombare è risultato statisticamente più elevato con la dose assunta prima della colazione.  
Nelle donne osteopeniche, in postmenopausa, il risedronato sodico si è mostrato superiore al placebo nell'aumentare la densità minerale ossea della colonna lombare a 12 e 24 mesi.

*Osteoporosi indotta da corticosteroidi:* Il programma di sviluppo clinico includeva pazienti che avevano iniziato una terapia con corticosteroidi ( $\geq 7,5$  mg/die di prednisone o equivalente) entro i 3 mesi precedenti o pazienti che avevano assunto corticosteroidi per più di 6 mesi. I risultati di tali studi hanno dimostrato quanto segue:

- risedronato sodico 5 mg al giorno somministrato per un anno mantiene o aumenta la densità minerale ossea (DMO) rispetto al gruppo di controllo a livello della colonna lombare, del collo femorale e del trocantere.

- Risedronato sodico 5 mg al giorno riduce rispetto al gruppo di controllo l'incidenza di fratture vertebrali ad 1 anno, valutate per motivi di sicurezza con una analisi cumulata degli studi.
- L'esame istologico delle biopsie ossee dei pazienti che assumevano corticosteroidi e risedronato sodico 5 mg al giorno non ha mostrato segni di alterazione del processo di mineralizzazione.

#### *Popolazione pediatrica:*

La sicurezza e l'efficacia del risedronato sodico sono state valutate in uno studio della durata di 3 anni (randomizzato, in doppio cieco, controllato verso 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 anni e meno di 16 anni con osteogenesi imperfetta da lieve a moderata. In questo studio, i pazienti che pesavano tra i 10 e i 30 kg hanno ricevuto 2,5 mg al giorno di risedronato ed i pazienti che pesavano più di 30 kg hanno ricevuto 5 mg al giorno di risedronato.

Dopo il completamento della sua fase randomizzata, in doppio cieco, controllata verso placebo, della durata di un anno, è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo della DMO della colonna lombare nel gruppo risedronato rispetto al gruppo placebo; tuttavia è stato osservato un aumento del numero di pazienti con almeno 1 nuova frattura vertebrale morfometrica (valutata radiograficamente), nel gruppo risedronato rispetto al placebo. Durante il periodo di un anno in doppio cieco, la percentuale di pazienti che ha riportato fratture cliniche era del 30,9% nel gruppo risedronato e del 49,0% nel gruppo placebo. Nel periodo in aperto quando 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 supportano l'utilizzo di risedronato sodico in pazienti pediatrici affetti da osteogenesi imperfetta da lieve a moderata.

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

### *Assorbimento*

L'assorbimento di una dose orale è relativamente rapido ( $t_{max} \sim 1$  ora) ed è indipendente dalla dose nell'ambito dell'intervallo di dose studiato (da 2,5 a 30 mg). La biodisponibilità orale media della compressa è 0,63% e diminuisce quando il risedronato sodico viene somministrato con il cibo. La biodisponibilità è risultata simile in uomini e donne.

### *Distribuzione*

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

### *Biotrasformazione*

Non vi è evidenza che il risedronato sodico sia metabolizzato a livello sistemico.

### *Eliminazione*

Circa metà della dose assorbita è eliminata attraverso le urine entro 24 ore, mentre l'85% di una dose somministrata per via endovenosa viene riscontrata nelle urine dopo 28 giorni. La clearance renale media è 105 ml/min e la clearance totale è 122 ml/min: la differenza è probabilmente attribuibile alla clearance dovuta all'adsorbimento sull'osso. La clearance renale non è dipendente dalla concentrazione ed esiste una relazione lineare tra la clearance renale e la clearance della creatinina. Il risedronato sodico non assorbito viene eliminato immodificato attraverso le feci. Dopo somministrazione orale la curva concentrazione-tempo mostra tre fasi di eliminazione con un'emivita terminale di 480 ore.

*Popolazioni speciali:*

*Anziani:* non è necessaria alcuna modifica della dose.

*Pazienti trattati con acido acetilsalicilico/FANS:* tra i pazienti trattati regolarmente (tre o più giorni alla settimana) con acido acetilsalicilico o FANS, l'incidenza di eventi avversi a livello del tratto gastrointestinale superiore, nei pazienti trattati con risedronato è risultata simile a quella del gruppo di controllo.

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

Nel corso degli studi tossicologici condotti sui ratti e sui cani sono stati osservati effetti epatotossici del risedronato sodico dose dipendenti, principalmente come incremento degli enzimi, con alterazioni istologiche nel ratto. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. Tossicità testicolare è comparsa nel ratto e nel cane per esposizioni considerate superiori all'esposizione terapeutica nell'uomo. Nei roditori sono state frequentemente notate incidenze di irritazione alle vie aeree superiori dose-correlate. Effetti simili sono stati segnalati con altri bifosfonati. Effetti sul tratto respiratorio inferiore sono stati osservati in studi a lungo termine su roditori, tuttavia la rilevanza clinica di questi risultati non è chiara. Negli studi di tossicità riproduttiva per esposizioni prossime a quelle cliniche, sono state osservate variazioni dell'ossificazione a livello sternale e/o cranico nei feti dei ratti trattati e ipocalcemia e mortalità nelle femmine trattate che hanno partorito. Non vi è alcuna evidenza di teratogenesi alla dose di 3,2 mg/kg/die nel ratto e a quella di 10 mg/kg/die nel coniglio, sebbene i dati siano disponibili unicamente su un numero limitato di conigli. La tossicità materna ha impedito lo studio di dosi maggiori. Gli studi sulla genotossicità e la carcinogenesi non hanno dimostrato alcun rischio particolare per l'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa:*

Amido, pregelatinizzato (mais)

Cellulosa microcristallina

Crospovidone

Magnesio stearato

*Rivestimento della compressa:*

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 PVC/PE/PVDC/Alluminio in una scatola di cartone.

Confezioni: 14, 20, 26, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 140, 250 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

EG S.p.A., Via Pavia, 6 - 20136 Milano

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

Risedronato EG 5 mg compresse rivestite con film, 14 cpr blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970013	
Risedronato EG 5 mg compresse rivestite con film, 20 cpr blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970025	
Risedronato EG 5 mg compresse rivestite con film, 26 cpr blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970037	
Risedronato EG 5 mg compresse rivestite con film, 28 cpr blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970049	
Risedronato EG 5 mg compresse rivestite con film, 30 cpr blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970052	
Risedronato EG 5 mg compresse rivestite con film, 50 cpr blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970064	
Risedronato EG 5 mg compresse rivestite con film, 56 cpr blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970076	
Risedronato EG 5 mg compresse rivestite con film, 84 cpr blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970088	

Risedronato EG 5 mg compresse rivestite con film, 90 cpr blister  
PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970090  
Risedronato EG 5 mg compresse rivestite con film, 140 cpr blister  
PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970102  
Risedronato EG 5 mg compresse rivestite con film, 250 cpr blister  
PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970114

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

29 Dicembre 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **11.DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

RISEDRONATO EG 30 mg compresse rivestite con film

#### **1. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

Eccipiente(i) con effetto noto

1,9 mg di lattosio in ogni compressa

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

### **12.FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film, biconvesse, rotonde di colore bianco con un diametro di 11,2 mm ed uno spessore di 4,5 mm con impresso "30" su un lato.

### **13.INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.10.Indicazioni terapeutiche**

Trattamento del morbo di Paget delle ossa.

#### **4.1. Posologia e modo di somministrazione**

##### Posologia

La dose giornaliera raccomandata per gli adulti è di una compressa da 30 mg per via orale per 2 mesi. Se si ritiene necessario un ulteriore trattamento (almeno due mesi post-trattamento), questo potrebbe essere dato con stessa dose e durata della terapia.

##### Modo di somministrazione

L'assorbimento di risedronato è influenzato dal cibo e pertanto, per assicurarne un assorbimento adeguato, i pazienti devono assumere il risedronato:

- al mattino prima della colazione: almeno 30 minuti prima di ingerire il primo cibo, altri medicinali o bevande del giorno (eccezione fatta per l'acqua naturale).

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

- tra i pasti: il risedronato deve essere somministrato almeno 2 ore prima o almeno 2 ore dopo la assunzione di qualsiasi cibo, medicinale o bevanda (ad eccezione dell'acqua naturale).
- la sera: il risedronato deve essere assunto almeno 2 ore dopo l'ultima assunzione di cibo, medicinale o bevanda della giornata (eccezione fatta per l'acqua naturale). Il risedronato deve essere assunto almeno 30 minuti prima di coricarsi.

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

La compressa deve essere deglutita intera e non sciolta o masticata. Per favorire il transito della compressa nello stomaco assumere il risedronato con un bicchiere di acqua naturale ( $\geq 120$  ml) mantenendo una posizione eretta (seduta o in piedi). I pazienti non devono coricarsi per 30 minuti dopo aver ingerito la compressa (vedere paragrafo 4.4).

Il medico deve considerare la somministrazione di integratori di calcio e vitamina D se l'assunzione con la dieta è inadeguata, soprattutto perché il turnover osseo è significativamente elevato nel morbo di Paget.

#### *Anziani:*

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

#### *Pazienti con danno renale:*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con danno renale da lieve a moderato. L'impiego di risedronato sodico è controindicato in pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina  $< 30$  ml/min) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

#### *Popolazione pediatrica:*

Il risedronato sodico non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni a causa di dati insufficienti sulla sicurezza e efficacia (vedere anche paragrafo 5.1).

## **4.11. Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza e allattamento.

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

#### **4.12. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Cibo, bevande (eccezione fatta per l'acqua naturale) e medicinali contenenti cationi polivalenti (quali calcio, magnesio, ferro e alluminio), interferiscono con l'assorbimento dei bifosfonati e non devono essere assunti contemporaneamente al risedronato (vedere paragrafo 4.5). Per raggiungere l'efficacia desiderata, è necessario attenersi scrupolosamente alle istruzioni sulla somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

I bifosfonati sono stati associati a esofagiti, gastriti, ulcere esofagee e gastroduodenali. Pertanto, si deve prestare cautela:

- in pazienti con anamnesi positiva per disturbi all'esofago che provocano un ritardo del transito esofageo o dello svuotamento gastrico, come restringimento o acalasia
- in pazienti incapaci di mantenere il busto eretto per almeno 30 minuti dal momento in cui assumono la compressa
- se il risedronato viene somministrato a pazienti con problemi in atto o recenti a carico dell'esofago o del tratto gastrointestinale superiore (incluso esofago di Barrett noto).

I medici prescrittori devono sottolineare ai pazienti l'importanza di prestare attenzione alle istruzioni sulla somministrazione e di essere attenti a qualsiasi segno o sintomo di una possibile reazione esofagea. I pazienti devono essere avvertiti di consultare immediatamente il medico nel caso sviluppino sintomi di irritazione all'esofago quali disfagia, dolore alla deglutizione, dolore retrosternale oppure comparsa/peggioramento di bruciore gastrico.

Si deve correggere l'ipocalcemia prima dell'inizio della terapia con il risedronato. Si devono inoltre trattare altri disturbi delle ossa e del metabolismo minerale (per es. disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D) quando si inizia la terapia con il risedronato.

È stata segnalata osteonecrosi mandibolare/mascellare, in genere associata all'estrazione dentale e/o a infezione locale (inclusa l'osteomielite), in pazienti affetti da cancro e sottoposti a regimi terapeutici che includevano i bifosfonati per lo più somministrati per via endovenosa. Molti di questi pazienti si sottoponevano anche a chemioterapia ed erano trattati con corticosteroidi. È stata riportata osteonecrosi mandibolare/mascellare anche in pazienti con osteoporosi trattati con bifosfonati per via orale.

Prima di iniziare un trattamento con bifosfonati in pazienti con fattori di rischio concomitanti (p. es. cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, scarsa



igiene orale) deve essere presa in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive.

Nel corso del trattamento questi pazienti devono evitare, se possibile, di sottoporsi a procedure odontoiatriche invasive. Pazienti che sviluppano osteonecrosi mandibolare/mascellare durante il trattamento con bifosfonati possono peggiorare tale condizione se nel frattempo si sottopongono a chirurgia odontoiatrica. Non sono disponibili dati che suggeriscano se la sospensione della terapia con bifosfonati riduca il rischio di osteonecrosi mandibolare/mascellare nei pazienti che richiedono procedure odontoiatriche. Il giudizio clinico del medico deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente sulla base del rapporto rischio/beneficio individuale.

È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bifosfonati, 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 bifosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

#### Fratture atipiche del femore

Sono state riportate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bifosfonati 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 bifosfonati 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 bifosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale.

Durante il trattamento con bifosfonati 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 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.

#### **4.13. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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

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

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

#### **4.14. Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non esistono dati adeguati sull'uso di risedronato sodico nelle donne in gravidanza. Gli studi effettuati sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per gli esseri umani non è noto. Gli studi effettuati sugli animali indicano che una piccola quantità di risedronato sodico passa nel latte materno.

Risedronato sodico non deve essere utilizzato da donne incinte o che stanno allattando al seno.

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

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

#### **4.16. Effetti indesiderati**

Il risedronato è stato studiato in studi clinici di fase III che hanno coinvolto più di 15.000 pazienti.

La maggioranza degli effetti indesiderati riscontrati nel corso degli studi clinici è stata di grado lieve o moderato e di solito non ha richiesto l'interruzione della terapia.

Gli effetti avversi verificatisi durante gli studi clinici di fase III nelle donne in post-menopausa con osteoporosi trattate fino a 36 mesi con risedronato alla dose di 5 mg/die (n=5020) o con placebo (n=5048), e considerati possibilmente o probabilmente correlati al risedronato, sono elencati utilizzando la seguente definizione (l'incidenza verso placebo è indicata tra parentesi):

Molto comune (>1/10); comune (>1/100; <1/10); non comune (>1/1.000; <1/100); raro (>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 muscolo-scheletrico (2.1% vs. 1.9%).

*Esami diagnostici:*

Raro: Anormalità nei test di funzionalità epatica \*.

\* Nessuna incidenza rilevante dagli studi clinici di Fase III sull'osteoporosi; la frequenza è basata sui dati di eventi avversi/laboratorio/rechallenge provenienti da studi clinici precedenti.

In uno studio clinico di fase III del morbo di Paget che ha messo a confronto risedronato vs etidronato (61 pazienti in ciascun gruppo), sono state riportate le seguenti ulteriori reazioni avverse considerate possibilmente o probabilmente correlate al farmaco da parte degli sperimentatori, (incidenza maggiore nel risedronato che in etidronato): artralgia (9,8% vs 8,2%), ambliopia, apnea, bronchite, colite, lesione corneale, crampi alle gambe, capogiri, secchezza oculare, sindrome influenzale, ipocalcemia, miastenia, neoplasia, nicturia, edema periferico, dolore osseo, dolore toracico, eruzione, sinusite, tinnito, e diminuzione di peso (il tutto a 1,6% vs 0,0%).

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

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

*Patologie dell'occhio:*

Non nota: Irite, uveite.

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:*

Non nota: Osteonecrosi mandibolare/mascellare.

Raro: Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bifosfonati).

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

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

Non nota: Reazioni cutanee e di ipersensibilità, compresi angioedema, eruzione generalizzata, orticaria, reazioni cutanee bollose, vasculite leucocitoclastica, tra cui alcune forme gravi, compresi casi isolati di sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica.

Perdita dei capelli.

*Disturbi del sistema immunitario:*

Non nota: Reazioni anafilattiche

#### *Patologie epatobiliari:*

Non nota: Disturbi epatici gravi. Nella maggior parte dei casi segnalati i pazienti erano stati trattati con altri medicinali noti per causare 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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **4.17. Sovradosaggio**

Non sono disponibili dati specifici sul trattamento di casi di sovradosaggio con risedronato sodico.

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

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

### **14. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.4. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Bifosfonati

Codice ATC: M05BA07

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

**Morbo di Paget delle ossa:** un programma clinico di risedronato è stato studiato in pazienti con morbo di Paget. Dopo trattamento con risedronato 30 mg/die per 2 mesi è stato osservato quanto segue:

- fosfatasi alcalina sierica normalizzata nel 77% dei pazienti rispetto all'11% nel gruppo di controllo (etidronato 400 mg/die per 6 mesi). Sono state osservate riduzioni significative in idrossiprolina urinaria/creatinina e deossipiridinolina urinaria/creatinina.
- Le radiografie iniziali e dopo 6 mesi hanno dimostrato una diminuzione del grado di lesioni osteolitiche nello scheletro sia appendicolare che assiale. Non sono state osservate nuove fratture.

La risposta osservata era simile nei pazienti con morbo di Paget indipendentemente dal fatto che avessero precedentemente ricevuto altri trattamenti per il morbo di Paget, o dalla gravità della malattia.

Il 53% dei pazienti seguiti per 18 mesi dopo l'inizio di un singolo trattamento di 2 mesi con risedronato sono rimasti in remissione biochimica.

In uno studio clinico di confronto in donne affette da osteoporosi postmenopausale trattate con una dose prima della colazione o con una dose in altri momenti della giornata, l'aumento della densità minerale ossea della colonna vertebrale lombare è risultato statisticamente più elevato con la dose assunta prima della colazione.

#### *Popolazione pediatrica:*

La sicurezza e l'efficacia del risedronato sodico sono state valutate in uno studio della durata di 3 anni (randomizzato, in doppio cieco, controllato verso 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 anni e meno di 16 anni con osteogenesi imperfetta da lieve a moderata. In questo studio, i pazienti che pesavano tra i 10 e i 30 kg hanno ricevuto 2,5 mg al giorno di risedronato ed i pazienti che pesavano più di 30 kg hanno ricevuto 5 mg al giorno di risedronato.

Dopo il completamento della sua fase randomizzata, in doppio cieco, controllata verso placebo, della durata di un anno, è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo della DMO della colonna lombare nel gruppo risedronato rispetto al gruppo placebo; tuttavia è stato osservato un aumento del numero di pazienti con almeno 1 nuova frattura vertebrale morfometrica (valutata radiograficamente), nel gruppo risedronato rispetto al placebo. Durante il periodo di un anno in doppio cieco, la percentuale di pazienti che ha riportato fratture cliniche era del 30,9% nel gruppo risedronato e del 49,0% nel gruppo placebo. Nel periodo in aperto quando 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 supportano l'utilizzo di risedronato sodico in pazienti pediatrici affetti da osteogenesi imperfetta da lieve a moderata.

### **5.1. Proprietà farmacocinetiche**

#### *Assorbimento*

L'assorbimento di una dose orale è relativamente rapido ( $t_{max} \sim 1$  ora) ed è indipendente dalla dose nell'ambito dell'intervallo di dose studiato (da 2,5 a 30 mg). La biodisponibilità orale media della compressa è 0,63% e diminuisce quando il risedronato sodico viene somministrato con il cibo. La biodisponibilità è risultata simile in uomini e donne.

#### *Distribuzione*

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

### *Biotrasformazione*

Non vi è evidenza che il risedronato sodico sia metabolizzato a livello sistemico.

### *Eliminazione*

Circa metà della dose assorbita è eliminata attraverso le urine entro 24 ore, mentre l'85% di una dose somministrata per via endovenosa viene riscontrata nelle urine dopo 28 giorni. La clearance renale media è 105 ml/min e la clearance totale è 122 ml/min: la differenza è probabilmente attribuibile alla clearance dovuta all'adsorbimento sull'osso. La clearance renale non è dipendente dalla concentrazione ed esiste una relazione lineare tra la clearance renale e la clearance della creatinina. Il risedronato sodico non assorbito viene eliminato immodificato attraverso le feci. Dopo somministrazione orale la curva concentrazione-tempo mostra tre fasi di eliminazione con un'emivita terminale di 480 ore.

### *Popolazioni speciali:*

*Anziani:* non è necessaria alcuna modifica della dose.

## **5.5. Dati preclinici di sicurezza**

Nel corso degli studi tossicologici condotti sui ratti e sui cani sono stati osservati effetti epatotossici del risedronato sodico dose dipendenti, principalmente come incremento degli enzimi, con alterazioni istologiche nel ratto. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. Tossicità testicolare è comparsa nel ratto e nel cane per esposizioni considerate superiori all'esposizione terapeutica nell'uomo. Nei roditori sono state frequentemente notate incidenze di irritazione alle vie aeree superiori dose-correlate. Effetti simili sono stati segnalati con altri bifosfonati. Effetti sul tratto respiratorio inferiore sono stati osservati in studi a lungo termine su roditori, tuttavia la rilevanza clinica di questi risultati non è chiara. Negli studi di tossicità riproduttiva per esposizioni prossime a quelle cliniche, sono state osservate variazioni dell'ossificazione a livello sternale e/o cranico nei feti dei ratti trattati e ipocalcemia e mortalità nelle femmine trattate che hanno partorito. Non vi è alcuna evidenza di teratogenesi alla dose di 3,2 mg/kg/die nel ratto e a quella di 10 mg/kg/die nel coniglio, sebbene i dati siano disponibili unicamente su un numero limitato di conigli. La tossicità materna ha impedito lo studio di dosi maggiori. Gli studi sulla genotossicità e la carcinogenesi non hanno dimostrato alcun rischio particolare per l'uomo.

## **15. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.7. Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo della compressa:*

Amido, pregelatinizzato (mais)

Cellulosa microcristallina

Crospovidone

Magnesio stearato

#### *Rivestimento della compressa:*

Ipromellosa

Lattosio monoidrato

Titanio diossido (E171)  
Macrogol 4000

### **6.1. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.8. Periodo di validità**

5 anni

### **6.9. Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.10. Natura e contenuto del contenitore**

Natura del contenitore: blister opaco PVC/PE/PVDC/Alluminio in una scatola di cartone.

Confezioni: 14, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 250 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.11. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

EG S.p.A., Via Pavia, 6 - 20136 Milano

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

Risedronato EG 30 mg compresse rivestite con film, 14 cpr blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970126	
Risedronato EG 30 mg compresse rivestite con film, 28 cpr blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970138	
Risedronato EG 30 mg compresse rivestite con film, 30 cpr blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970140	
Risedronato EG 30 mg compresse rivestite con film, 50 cpr blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970153	
Risedronato EG 30 mg compresse rivestite con film, 56 cpr blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970165	
Risedronato EG 30 mg compresse rivestite con film, 90 cpr blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970177	
Risedronato EG 30 mg compresse rivestite con film, 98 cpr blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970189	
Risedronato EG 30 mg compresse rivestite con film, 250 cpr blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970191	

## **18. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO**

## **DELL'AUTORIZZAZIONE**

29 Dicembre 2010

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

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **20.DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

RISEDRONATO EG 35 mg compresse rivestite con film

### **21.COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

Eccipiente(i) con effetto noto

1,9 mg di lattosio in ogni compressa

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

### **22.FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Comprese rivestite con film, biconvesse, rotonde di colore bianco con un diametro di 11,2 mm e uno spessore di 5,0 mm, con impresso "35" su un lato.

### **23.INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.18.Indicazioni terapeutiche**

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



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

#### **4.19. Posologia e modo di somministrazione**

##### Posologia

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

##### Modo di somministrazione

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

- prima della colazione: almeno 30 minuti prima di ingerire il primo cibo, altri medicinali o bevande del giorno (eccezione fatta per l'acqua naturale).

I pazienti devono essere informati che in caso di dimenticanza di una dose, la compressa da 35 mg di risedronato deve essere presa il giorno in cui se ne ricordano. I pazienti devono poi ricominciare a prendere una compressa una volta alla settimana nel giorno in cui è normalmente assunta la compressa. Non devono essere assunte nello stesso giorno due compresse.

La compressa deve essere deglutita intera e non sciolta o masticata. Per favorire il transito della compressa nello stomaco assumere il risedronato con un bicchiere di acqua naturale ( $\geq 120$  ml) mantenendo una posizione eretta (seduta o in piedi). I pazienti non devono coricarsi per 30 minuti dopo aver ingerito la compressa (vedere paragrafo 4.4).

L'integrazione di calcio e vitamina D deve essere considerata in caso di apporto dietetico inadeguato.

##### *Durata del trattamento*

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

##### *Anziani:*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in quanto la biodisponibilità, la distribuzione e l'eliminazione nei soggetti anziani (> 60 anni) si sono rivelate simili a quelle nei soggetti più giovani. Questo è stato anche mostrato in pazienti molto anziani, di 75 anni e oltre nella popolazione in post-menopausa.

##### *Pazienti con danno renale:*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con danno renale da lieve a moderato. L'impiego di risedronato sodico è controindicato in

pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Il risedronato sodico non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni a causa di dati insufficienti sulla sicurezza e efficacia (vedere anche paragrafo 5.1).

#### **4.20. Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza e allattamento.

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

#### **4.21. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Cibo, bevande (eccezione fatta per l'acqua naturale) e medicinali contenenti cationi polivalenti (quali calcio, magnesio, ferro e alluminio), interferiscono con l'assorbimento dei bifosfonati e non devono essere assunti contemporaneamente al risedronato (vedere paragrafo 4.5). Per raggiungere l'efficacia desiderata, è necessario attenersi scrupolosamente alle istruzioni sulla somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

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

L'età avanzata o fattori clinici di rischio per le fratture da soli non giustificano l'inizio del trattamento dell'osteoporosi con un bifosfonato.

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

I bifosfonati sono stati associati a esofagiti, gastriti, ulcere esofagee e gastroduodenali. Pertanto, si deve prestare cautela:

- in pazienti con anamnesi positiva per disturbi all'esofago che provocano un ritardo del transito esofageo o dello svuotamento gastrico, come restringimento o acalasia
- in pazienti incapaci di mantenere il busto eretto per almeno 30 minuti dal momento in cui assumono la compressa
- se il risedronato viene somministrato a pazienti con problemi in atto o recenti a carico dell'esofago o del tratto gastrointestinale superiore (incluso esofago di Barrett noto).

I medici prescrittori devono sottolineare ai pazienti l'importanza di prestare attenzione alle istruzioni sulla somministrazione e di essere attenti a qualsiasi segno o sintomo di una possibile reazione esofagea. I pazienti devono essere avvertiti di consultare immediatamente il medico nel caso sviluppino sintomi di irritazione all'esofago quali disfagia, dolore alla deglutizione, dolore retrosternale oppure comparsa/peggioramento di bruciore gastrico.

Si deve correggere l'ipocalcemia prima dell'inizio della terapia con il risedronato. Si devono inoltre trattare altri disturbi delle ossa e del metabolismo minerale (per es. disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D) quando si inizia la terapia con il risedronato.

È stata segnalata osteonecrosi mandibolare/mascellare, in genere associata all'estrazione dentale e/o a infezione locale (inclusa l'osteomielite), in pazienti affetti da cancro e sottoposti a regimi terapeutici che includevano i bifosfonati per lo più somministrati per via endovenosa. Molti di questi pazienti si sottoponevano anche a chemioterapia ed erano trattati con corticosteroidi. È stata riportata osteonecrosi mandibolare/mascellare anche in pazienti con osteoporosi trattati con bifosfonati per via orale.

Prima di iniziare un trattamento con bifosfonati in pazienti con fattori di rischio concomitanti (p. es. cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale) deve essere presa in considerazione la necessità di un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive.

Nel corso del trattamento questi pazienti devono evitare, se possibile, di sottoporsi a procedure odontoiatriche invasive. Pazienti che sviluppano osteonecrosi mandibolare/mascellare durante il trattamento con bifosfonati possono peggiorare tale condizione se nel frattempo si sottopongono a chirurgia odontoiatrica. Non sono disponibili dati che suggeriscano se la sospensione della terapia con bifosfonati riduca il rischio di osteonecrosi mandibolare/mascellare nei pazienti che richiedono procedure odontoiatriche. Il giudizio clinico del medico deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente sulla base del rapporto rischio/beneficio individuale.

È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bifosfonati, 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 bifosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

#### Fratture atipiche del femore

Sono state riportate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bifosfonati 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 bifosfonati 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 bifosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale.

Durante il trattamento con bifosfonati 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 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.

#### **4.22. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati condotti studi d'interazione, tuttavia negli studi clinici non si sono osservate interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali. Negli studi di fase III sul risedronato sodico nel trattamento dell'osteoporosi con una dose giornaliera, rispettivamente il 33% e il 45% delle pazienti hanno assunto acido acetilsalicilico o altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Nella studio di fase III nelle donne in post-menopausa trattate una volta alla settimana, è stato segnalato l'uso del 57% e il 40% delle pazienti, rispettivamente di acido acetilsalicilico o FANS. Tra gli utilizzatori regolari di acido acetilsalicilico o FANS (3 o più giorni alla settimana) l'incidenza di eventi avversi a livello del tratto gastrointestinale superiore in pazienti trattati con risedronato sodico è risultata simile a quella riscontrata in pazienti del 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 contemporanea di medicinali contenenti cationi polivalenti (per es. calcio, magnesio, ferro e alluminio) interferisce con l'assorbimento di risedronato (vedere paragrafo 4.4).

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

#### **4.23. Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non esistono dati adeguati sull'uso di risedronato sodico nelle donne in gravidanza. Gli studi effettuati sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per gli esseri umani non è noto. Gli studi effettuati sugli animali indicano che una piccola quantità di risedronato sodico passa nel latte materno.

Risedronato sodico non deve essere utilizzato da donne incinte o che stanno allattando al seno.

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

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

## 4.25. Effetti indesiderati

Il risedronato è stato studiato in studi clinici di fase III che hanno coinvolto più di 15.000 pazienti.

La maggioranza degli effetti indesiderati riscontrati nel corso degli studi clinici è stata di grado lieve o moderato e di solito non ha richiesto l'interruzione della terapia.

Gli effetti avversi verificatisi durante gli studi clinici di fase III nelle donne in post-menopausa con osteoporosi trattate fino a 36 mesi con risedronato alla dose di 5 mg/die (n=5020) o con placebo (n=5048), e considerati possibilmente o probabilmente correlati al risedronato, sono elencati utilizzando la seguente definizione (l'incidenza verso placebo è indicata tra parentesi):

Molto comune (>1/10); comune (>1/100; <1/10); non comune (>1/1.000; <1/100); raro (>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 muscolo-scheletrico (2.1% vs. 1.9%).

### *Esami diagnostici:*

Raro: Anormalità nei test di funzionalità epatica \*.

\* Nessuna incidenza rilevante dagli studi clinici di Fase III sull'osteoporosi; la frequenza è basata sui dati di eventi avversi/laboratorio/rechallenge provenienti da studi clinici precedenti.

In uno studio multicentrico di un anno, in doppio cieco, di confronto tra risedronato sodico 5 mg al giorno (n =480) e risedronato sodico 35 mg a settimana (n=485) nelle donne in post-menopausa con osteoporosi, i profili complessivi di sicurezza e tollerabilità sono risultati simili. Sono state riportate le seguenti ulteriori reazioni avverse considerate possibilmente o probabilmente correlate al farmaco da parte degli sperimentatori, (incidenza maggiore nel risedronato 35 mg rispetto al gruppo risedronato sodico 5 mg): disturbi gastrointestinali (1,6% vs 1,0%) e dolore (1,2% vs 0,8%).

In uno studio di 2 anni negli uomini con osteoporosi, la sicurezza globale e la tollerabilità sono risultate simili tra il trattamento e il gruppo placebo. Le reazioni avverse sono risultate coerenti con quelle precedentemente osservate nelle donne.

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

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

*Patologie dell'occhio:*

Non nota: Irite, uveite.

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:*

Non nota: Osteonecrosi mandibolare/mascellare.

Raro: Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bifosfonati).

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

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

Non nota: Reazioni cutanee e di ipersensibilità, compresi angioedema, eruzione generalizzata, orticaria, reazioni cutanee bollose, vasculite leucocitoclastica, tra cui alcune forme gravi, compresi casi isolati di sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica.

Perdita dei capelli.

*Disturbi del sistema immunitario:*

Non nota: Reazioni anafilattiche

*Patologie epatobiliari:*

Non nota: Disturbi epatici gravi. Nella maggior parte dei casi segnalati i pazienti erano stati trattati con altri medicinali noti per causare 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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **4.26. Sovradosaggio**

Non sono disponibili dati specifici sul trattamento di casi di sovradosaggio con risedronato sodico.

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

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

## **24. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.6. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Bifosfonati

Codice ATC: M05BA07

Il risedronato sodico è un piridinilbifosfonato che si fissa all'idrossiapatite dell'osso e inibisce il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti. Il turnover osseo viene ridotto mentre l'attività osteoblastica e la mineralizzazione ossea vengono mantenute. In studi preclinici, il risedronato sodico ha mostrato una potente azione anti-osteoclastica e anti-riassorbimento determinando un aumento dose dipendente della massa ossea e della resistenza biomeccanica dell'osso. L'attività del risedronato sodico è stata confermata da misurazioni degli indici biochimici del turnover osseo durante studi farmacodinamici e clinici. Negli studi di donne in post-menopausa, la diminuzione degli indici biochimici del turnover osseo è stata osservata entro 1 mese e ha raggiunto il massimo in 3-6 mesi. La riduzione degli indici biochimici del turnover osseo è risultata simile con risedronato 35 mg una volta a settimana e risedronato 5 mg al giorno per 12 mesi. In uno studio negli uomini con osteoporosi, la diminuzione degli indici biochimici del turnover osseo è stata osservata non prima di 3 mesi e si continuò ad osservare fino a 24 mesi.

#### **Terapia dell'Osteoporosi Postmenopausale:**

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

Sulla base di effetti sul cambiamento medio della densità minerale ossea della colonna lombare, risedronato 35 mg una volta alla settimana (n=485) si è dimostrato equivalente al risedronato 5 mg al giorno (n=480) in uno studio multicentrico di un anno, in doppio cieco, di donne in post-menopausa con osteoporosi.

Il programma di sviluppo clinico ha valutato gli effetti del risedronato sodico sul rischio di fratture dell'anca e vertebrali ed ha incluso donne in post-menopausa, sia precoce che tardiva, con o senza fratture. Sono state valutate dosi di 2,5 e 5 mg al giorno e tutti i gruppi, inclusi quelli di controllo, ricevevano calcio e vitamina D (se i livelli basali risultavano bassi). Il rischio assoluto e relativo di nuove fratture vertebrali e dell'anca è stato calcolato mediante l'impiego di un'analisi "time to first event".

- Due studi (n=3.661) controllati verso placebo hanno arruolato donne in post-menopausa d'età inferiore agli 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. In donne con rispettivamente almeno 2 o almeno 1 frattura vertebrale, la riduzione del rischio relativo è stato rispettivamente del 49% e 41% (l'incidenza di nuove fratture vertebrali con risedronato sodico è stata del 18,1% e 11,3%, mentre con placebo rispettivamente del 29% e 16,3%). L'effetto del trattamento è stato osservato già dalla fine del primo anno di terapia. I benefici sono stati dimostrati anche in donne con fratture multiple al basale. Il risedronato sodico 5 mg al giorno ha ridotto anche la perdita della statura annua rispetto al gruppo di controllo.
- Due ulteriori studi controllati verso placebo hanno arruolato donne in post-menopausa d'età superiore ai 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 di età ≥ 80 anni potevano essere arruolate sulla base di almeno un fattore di rischio di tipo non scheletrico per la frattura dell'anca o in base a una diminuita densità minerale del collo del femore. Dal punto di vista statistico l'efficacia del risedronato sodico nei confronti del placebo è stata raggiunta solo quando i due gruppi trattati con 2,5 e 5 mg sono stati combinati. I risultati seguenti si basano solo sull'analisi *a posteriori* di sottogruppi di pazienti scelti da casi clinici o sull'attuale definizione di osteoporosi:
  - In un sottogruppo di pazienti con il T-score della DMO del collo del femore <-2.5 DS (NHANES III) e con almeno una frattura vertebrale al basale, il risedronato sodico somministrato per tre anni ha ridotto il rischio di frattura dell'anca nel 46% dei casi rispetto al gruppo di controllo (l'incidenza delle fratture d'anca nei gruppi trattati con risedronato sodico 2,5 e 5 mg è stata del 3,8%, con placebo del 7,4%).
  - I dati suggeriscono che una più limitata protezione si evidenzia in pazienti più anziani (> 80 anni). Questo può essere conseguenza dell'accresciuta importanza dei fattori di rischio non scheletrici per la frattura dell'anca con l'aumento d'età. In questi studi, l'analisi degli endpoint secondari ha mostrato la diminuzione del rischio di nuove fratture vertebrali in pazienti con una diminuita DMO del collo del femore senza fratture vertebrali e in pazienti con diminuita DMO del collo del femore con o senza fratture vertebrali.
  - Il risedronato sodico 5 mg al giorno somministrato per 3 anni ha incrementato la densità minerale ossea (DMO) della colonna lombare, del collo del femore, del trocantere e del polso rispetto al gruppo di controllo e ha prevenuto la perdita ossea a livello del terzo distale del radio.
  - Nell'anno successivo all'interruzione della terapia dopo tre anni di trattamento con il risedronato sodico 5 mg al giorno si è osservata una



rapida reversibilità degli effetti soppressivi del risedronato sodico sulla velocità di turnover dell'osso.

- Le biopsie ossee effettuate su donne in post-menopausa, trattate con risedronato sodico 5 mg al giorno per 2-3 anni hanno confermato la prevista moderata diminuzione del turnover osseo. Il tessuto osseo durante il trattamento con risedronato sodico è risultato avere una struttura lamellare e tasso di mineralizzazione ossea normali. Questi dati insieme alla diminuita incidenza di fratture vertebrali di natura osteoporotica in 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 sodico sia appartenenti al gruppo di controllo, affette da vari disturbi gastrointestinali di entità da moderata a grave, non hanno evidenziato ulcere esofagee, gastriche o duodenali correlabili alla terapia, sebbene nel gruppo risedronato sodico si siano osservati non comunemente casi di duodenite.

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

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

Gli aumenti della DMO sono stati osservati già dopo 6 mesi dopo l'inizio del trattamento di risedronato sodico. Il risedronato sodico 35 mg una volta alla settimana ha prodotto aumenti medi della DMO a livello della colonna lombare, del collo del femore, del trocantere e dell'anca totale rispetto al placebo dopo 2 anni di trattamento. L'efficacia contro le fratture non è stata dimostrata in questo studio.

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

### **Popolazione pediatrica**

La sicurezza e l'efficacia del risedronato sodico sono state valutate in uno studio della durata di 3 anni (randomizzato, in doppio cieco, controllato verso 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 anni e meno di 16 anni con osteogenesi imperfetta da lieve a moderata. In questo studio, i pazienti che pesavano tra i 10 e i 30 kg hanno ricevuto 2,5 mg al giorno di risedronato ed i pazienti che pesavano più di 30 kg hanno ricevuto 5 mg al giorno di risedronato.

Dopo il completamento della sua fase randomizzata, in doppio cieco, controllata verso placebo, della durata di un anno, è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo della DMO della colonna lombare nel gruppo risedronato rispetto al gruppo placebo; tuttavia è stato osservato un aumento del numero di pazienti con almeno 1 nuova frattura vertebrale morfometrica (valutata radiograficamente), nel gruppo risedronato rispetto al placebo. Durante il periodo di un anno in doppio cieco, la percentuale di

pazienti che ha riportato fratture cliniche era del 30,9% nel gruppo risedronato e del 49,0% nel gruppo placebo. Nel periodo in aperto quando 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 supportano l'utilizzo di risedronato sodico in pazienti pediatrici affetti da osteogenesi imperfetta da lieve a moderata.

## 5.7. Proprietà farmacocinetiche

### *Assorbimento*

L'assorbimento di una dose orale è relativamente rapido ( $t_{max} \sim 1$  ora) ed è indipendente dalla dose nell'ambito dell'intervallo di dose studiato (studio a dose singola, da 2,5 a 30 mg; studi con dosi multiple, da 2,5 a 5 mg al giorno e fino a 50 mg di dosaggio settimanale). La biodisponibilità orale media della compressa è 0,63% e diminuisce quando il risedronato sodico viene somministrato con il cibo. La biodisponibilità è risultata simile in uomini e donne.

### *Distribuzione*

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

### *Biotrasformazione*

Non vi è evidenza che il risedronato sodico sia metabolizzato a livello sistemico.

### *Eliminazione*

Circa metà della dose assorbita è eliminata attraverso le urine entro 24 ore, mentre l'85% di una dose somministrata per via endovenosa viene riscontrata nelle urine dopo 28 giorni. La clearance renale media è 105 ml/min e la clearance totale è 122 ml/min: la differenza è probabilmente attribuibile alla clearance dovuta all'adsorbimento sull'osso. La clearance renale non è dipendente dalla concentrazione ed esiste una relazione lineare tra la clearance renale e la clearance della creatinina. Il risedronato sodico non assorbito viene eliminato immodificato attraverso le feci. Dopo somministrazione orale la curva concentrazione-tempo mostra tre fasi di eliminazione con un'emivita terminale di 480 ore.

### *Popolazioni speciali:*

*Anziani:* non è necessaria alcuna modifica della dose.

*Pazienti trattati con acido acetilsalicilico/FANS:* tra i pazienti trattati regolarmente (tre o più giorni alla settimana) con acido acetilsalicilico o FANS, l'incidenza di eventi avversi a livello del tratto gastrointestinale superiore, nei pazienti trattati con risedronato è risultata simile a quella del gruppo di controllo.

## 5.8. Dati preclinici di sicurezza

Nel corso degli studi tossicologici condotti sui ratti e sui cani sono stati osservati effetti epatotossici del risedronato sodico dose dipendenti, principalmente come incremento degli enzimi, con alterazioni istologiche nel ratto. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. Tossicità testicolare è comparsa nel ratto e nel cane per esposizioni considerate superiori all'esposizione terapeutica nell'uomo. Nei roditori sono state frequentemente notate incidenze di irritazione alle vie aeree superiori dose-correlate. Effetti simili sono stati segnalati con altri bifosfonati. Effetti sul tratto respiratorio inferiore sono stati osservati in studi a lungo termine su roditori, tuttavia la rilevanza clinica di questi risultati non è chiara. Negli studi di tossicità riproduttiva per esposizioni prossime a quelle cliniche, sono state osservate variazioni dell'ossificazione a livello sternale e/o cranico nei feti dei ratti trattati e ipocalcemia e mortalità nelle femmine trattate che hanno partorito. Non vi è alcuna evidenza di teratogenesi alla dose di 3,2 mg/kg/die nel ratto e a quella di 10 mg/kg/die nel coniglio, sebbene i dati siano disponibili unicamente su un numero limitato di conigli. La tossicità materna ha impedito lo studio di dosi maggiori. Gli studi sulla genotossicità e la carcinogenesi non hanno dimostrato alcun rischio particolare per l'uomo.

## **25. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.12. Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa:*

Amido, pregelatinizzato (mais)  
Cellulosa microcristallina  
Crospovidone  
Magnesio stearato

*Rivestimento della compressa:*

Ipromellosa  
Lattosio monoidrato  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 4000

### **6.13. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.14. Periodo di validità**

5 anni

### **6.15. Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.16. Natura e contenuto del contenitore**

Natura del contenitore: blister opaco PVC/PE/PVDC/Alluminio in una scatola di cartone.

Confezioni: 1, 2, 4, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 28, 50, 90, 250 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.17. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

EG S.p.A., Via Pavia, 6 - 20136 Milano

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

Risedronato EG 35 mg compresse rivestite con film, 1 cpr blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970203	
Risedronato EG 35 mg compresse rivestite con film, 2 cpr blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970215	
Risedronato EG 35 mg compresse rivestite con film, 4 cpr blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970227	
Risedronato EG 35 mg compresse rivestite con film, 8 cpr blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970239	
Risedronato EG 35 mg compresse rivestite con film, 10 cpr blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970241	
Risedronato EG 35 mg compresse rivestite con film, 12 cpr blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970254	
Risedronato EG 35 mg compresse rivestite con film, 16 cpr blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970266	
Risedronato EG 35 mg compresse rivestite con film, 20 cpr blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970278	
Risedronato EG 35 mg compresse rivestite con film, 24 cpr blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970280	
Risedronato EG 35 mg compresse rivestite con film, 28 cpr blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970292	
Risedronato EG 35 mg compresse rivestite con film, 50 cpr blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970304	
Risedronato EG 35 mg compresse rivestite con film, 90 cpr blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970316	
Risedronato EG 35 mg compresse rivestite con film, 250 cpr blister PVC/PE/PVDC/Al AIC n. 039970328	

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

29 Dicembre 2010

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

Agenzia Italiana del Farmaco