

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

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

Risedronato Mylan 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 con effetto noto: ogni compressa contiene 0,57 mg di lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse rivestite con film.

Compresse rotonde bianche biconvesse, rivestite con film con un diametro di 6,1 mm and 2,6 mm di spessore.

## **4 INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1. Indicazioni terapeutiche**

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

Tattamento 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. L'assorbimento del sodio risedronato è influenzato dal cibo, quindi, 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 di rubinetto).

Nel caso particolare che la somministrazione prima della colazione non sia possibile, il risedronato può essere assunto ogni giorno alla stessa ora, tra i pasti o alla sera 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 di rubinetto) .
- alla sera: il risedronato deve essere assunto almeno 2 ore dopo l'ultimo cibo, medicinale o bevanda della giornata (eccezione fatta per l'acqua di rubinetto). 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 succhiate o masticate. Per favorire il transito della compressa nello stomaco assumere il risedronato con un bicchiere di acqua di rubinetto ( $\geq 120$  ml) mantenendo una posizione eretta (in piedi o seduta). 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.

#### *Pazienti 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.

#### *Compromissione della funzionalità renale:*

Non è richiesto un aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. L'uso del risedronato sodico è controindicato in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina minore di 30 ml/min) (vedere paragrafi 4.3 and 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Il risedronato sodico non è raccomandato per l'uso in bambini di età inferiore ai 18 anni a causa di dati insufficienti sulla sicurezza ed efficacia (vedere anche paragrafo 5.1).

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

### **4.3. Controindicazioni**

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

Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza ed allattamento.

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

#### **4.4. Avvertenze speciali ed opportune precauzioni di impiego**

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

L'efficacia dei bisfosfonati nel trattamento dell'osteoporosi 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 bisfosfonato.

L'evidenza a supporto dell'efficacia dei bisfosfonati, compreso il risedronato sodico, in donne molto anziane (più di 80 anni) è limitata (vedere paragrafo 5.1).

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

- Nei pazienti con anamnesi positiva per disturbi all'esofago che provocano un ritardo del transito esofageo o dello svuotamento gastrico, come restringimento o acalasia.
- Nei pazienti che sono 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 del tratto gastrointestinale superiore o esofago (incluso l'Esophago di Barrett).

I medici prescrittori devono sottolineare ai pazienti l'importanza di prestare attenzione alle istruzioni sulla somministrazione e fare attenzione alla comparsa di qualsiasi segno o sintomo che indichi una possibile reazione esofagea. I pazienti devono essere informati che nel caso sviluppino sintomi di irritazione esofagea quali disfagia, dolore alla deglutizione, dolore retrosternale o comparsa/peggioramento di bruciore di stomaco, devono rivolgersi tempestivamente ad un medico.

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

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 infezioni o traumi. L'eventualità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere presa in pazienti trattati con bifosfonati che

presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

L'osteonecrosi della mandibola, generalmente associata ad estrazione dentale e/o ad infezione locale (osteomielite inclusa), è stata riportata in pazienti con cancro in trattamento con regimi comprendenti i bisfosfonati somministrati principalmente per via endovenosa. Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi.

L'osteonecrosi della mandibola è stata anche riportata in pazienti con osteoporosi in trattamento con i bisfosfonati orali.

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

Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della mandibola durante la terapia con i bisfosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentale, non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione del trattamento con i bisfosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola.

Il giudizio clinico del medico deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

#### *Fratture atipiche del femore*

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

Durante il trattamento con bisfosfonati i pazienti devono essere informati di segnalare qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e qualsiasi paziente che manifesti tali sintomi deve essere valutato per la presenza di un'incompleta frattura del femore.

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza della Lapp lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

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

Non sono stati condotti studi di interazione con altri trattamenti, 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, rispettivamente il 33% e il 45% delle pazienti hanno assunto acido acetilsalicilico o altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

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

L'assunzione contemporanea di cibo, bevande (a parte l'acqua di rubinetto) e di medicinali contenenti cationi polivalenti (es. calcio, magnesio, ferro e alluminio) interferisce con l'assorbimento del 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.

#### **4.6. Gravidanza e allattamento**

##### *Gravidanza*

Non esistono dati adeguati sull'uso di risedronato sodico nelle donne in gravidanza.

Gli studi effettuati sugli animali hanno dimostrato tossicità sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'essere umano non è noto.

##### *Allattamento*

Studi condotti su animali indicano che una piccola quantità di risedronato sodico passa nel latte materno.

Risedronato sodico non deve essere somministrato in gravidanza o in 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 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 postmenopausa 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 comuni ( $\geq 1/10$ ); comuni ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ); non comuni ( $\geq 1/1000$ ;  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10.000$ ;  $< 1/1000$ ); molto rari ( $< 1/10.000$ ).

#### *Patologie del sistema nervoso*

Comuni: cefalea (1.8% vs. 1.4%).

#### *Patologie dell'occhio:*

Non comuni: irite\*

#### *Patologie gastrointestinali*

Comuni: stipsi (5.0% vs. 4.8%), dispepsia (4.5% vs. 4.1%), nausea (4.3% vs. 4.0%), dolore addominale (3.5% vs. 3.3%), diarrea (3.0% vs. 2.7%).

Non comuni: gastrite (0.9% vs. 0.7%), esofagite (0.9% vs. 0.9%), disfagia (0.4% vs. 0.2%), duodenite (0.2% vs. 0.1%), ulcera esofagea (0.2% vs. 0.2%).

Rari: glossite ( $< 0.1\%$  vs. 0.1%), stenosi esofagea ( $< 0.1\%$  vs. 0.0%).

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

Comuni: dolore muscoloscheletrico (2.1% vs. 1.9%)

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

#### *Esami diagnostici*

Rari: anomalità nei test di funzionalità epatica\*

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

*Parametri 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 (frequenza non nota):

#### *Patologie dell'occhio*

Irite, uveite.

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

Osteonecrosi della mandibola.

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Reazioni cutanee e di ipersensibilità, compresi angioedema, eruzione generalizzata, orticaria, reazioni cutanee bollose, e vasculite leucocitoclastica, talvolta gravi casi isolati di sindrome di Stevens Johnson e di necrolisi epidermica tossica.

Perdita di capelli

*Disturbi del sistema immunitario*  
Reazioni anafilattiche.

#### *Patologie epatobiliari*

Gravi patologie epatiche. Nella maggior parte dei casi riportati i pazienti erano in trattamento anche con altri medicinali noti per indurre patologie epatiche.

Durante l'esperienza post-marketing sono state segnalate le seguenti reazioni (frequenza rara): Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bisfosfonati).

#### **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 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 di 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: bisfosfonati. Codice ATC: M05BA07.

#### **Meccanismo di azione**

Il risedronato sodico è un piridinilbisfosfonato 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 comprende 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 postmenopausa, 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 postmenopausa 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 almeno 2 fratture vertebrali la riduzione del rischio relativo di nuove fratture è stato del 49% e del 41% rispettivamente (l'incidenza di nuove fratture vertebrali con risedronato sodico è stata del 18,1% e 11,3% rispettivamente, mentre con placebo del 29% e 16,3% rispettivamente). 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 la perdita della statura annua rispetto al gruppo di controllo.
- Due ulteriori studi controllati verso placebo hanno arruolato donne in postmenopausa 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) ed 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 ad 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  $\leq -2,5$  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 ( $\geq 80$  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 messo in evidenza la diminuzione del rischio di nuove fratture vertebrali in pazienti con una diminuita DMO del collo del femore senza fratture vertebrali ed 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 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 postmenopausa 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 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 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.
- In donne osteopeniche in postmenopausa, il risedronato sodico ha mostrato superiorità verso il placebo nell'aumentare la DMO della colonna vertebrale 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 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, valutate per motivi di sicurezza con una analisi cumulata degli studi ad 1 anno.
- 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 di risedronato sodico sono state studiate in uno studio di tre anni (uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, a gruppi paralleli della durata di un anno seguito da 2 anni di trattamento in aperto) in pazienti pediatrici di età compresa tra 4 a meno di 16 anni con osteogenesi imperfetta da lieve a moderata. In questo studio, i pazienti di peso di 10-30 kg hanno ricevuto 2,5 mg di risedronato al giorno ed i pazienti di peso superiore a 30 kg hanno ricevuto 5 mg di risedronato al giorno. Dopo il completamento dello studio, randomizzato, in doppio cieco, periodo controllato con placebo, della durata di un anno, è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo della BMD della colonna lombare nel gruppo risedronato versus il gruppo placebo, ma è stato trovato un numero aumentato di 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 stato del 30,9% nel gruppo risedronato e del 49,0% nel gruppo placebo. Nel periodo in aperto in cui tutti i pazienti hanno ricevuto risedronato (dal mese 12 al mese 36), sono state riportate fratture cliniche dal 65,3% dei pazienti inizialmente randomizzati nel gruppo placebo e dal 52,9% dei pazienti inizialmente randomizzati nel gruppo risedronato. Nel complesso, i risultati non sono sufficienti per supportare l'uso 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 ( $t_{max}$  ~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'essere umano è di 6,3 l/kg. La frazione di farmaco legata alle proteine del plasma è di circa il 24%.

**Metabolismo:** Non vi è evidenza che il risedronato sodico 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 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 immutato attraverso le feci. Dopo somministrazione orale la curva concentrazione-tempo mostra tre fasi di eliminazione con un'emivita terminale di 480 ore.

#### *Popolazioni particolari*

*Pazienti anziani:* non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

*Pazienti trattati con acido acetilsalicilico FANS:* tra i pazienti che assumevano regolarmente (3 o più giorni a settimana) con acido acetilsalicilico o FANS, l'incidenza di eventi avversi a livello del tratto gastrointestinale superiore, nei pazienti trattati con risedronato sodico 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'essere umano. Nei roditori sono state frequentemente notate incidenze di irritazione alle vie aeree superiori dose-correlate. Effetti simili sono stati segnalati con altri bisfosfonati. 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'essere umano.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

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

#### *Nucleo della compressa*

- Amido di mais pregelatinizzato
- Cellulosa microcristallina
- Crospovidone
- Magnesio stearato

#### *Film di Rivestimento*

- Ipromellosa

- Lattosio monoidrato
- Diossido di titanio (E171)
- Macrogol 4000

## **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3. Periodo di validità**

3 anni.

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

Questo medicinale non richiede particolari precauzioni per la conservazione.

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

Natura del contenitore: Blister in PVC/PE/PVDC/ alluminio opaco in una scatola di cartone.

Confezioni: 14 o 28 compresse.

E' 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**

Mylan S.p.A.  
Via Vittor Pisani, 20  
20124 Milano - Italia

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

5 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 040069015

5 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL - AIC n. 040069027

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

15 Dicembre 2010

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

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

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

Risedronato Mylan 35 mg compresse rivestite con film

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

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

Eccipiente con effetto noto: ogni compressa contiene 1,9 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse rivestite con film.

Compresse rotonde bianche biconvesse, rivestite con film, con un diametro di 11,2 mm, 5 mm di spessore con impresso "35" su di un lato.

## **4 INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1. Indicazioni terapeutiche**

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

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

Tattamento dell'osteoporosi negli uomini ad elevato rischio di fratture (vedere paragrafo 5.1).

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

#### *Posologia*

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

L'assorbimento del sodio risedronato è influenzato dal cibo, quindi, 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 di rubinetto).

I pazienti devono essere informati che nel caso dimentichino di assumere una dose, devono prendere una compressa di Risedronato Mylan 35 mg nel giorno stesso in cui se la 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.

Le compresse devono essere deglutite intere e non succhiate o masticate. Per favorire il transito della compressa nello stomaco assumere il risedronato con un bicchiere di acqua di rubinetto ( $\geq 120$  ml) mantenendo una posizione eretta (in piedi o seduta). 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.

#### *Pazienti 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. Ciò è stato dimostrato anche in pazienti molto anziani, ovvero di 75 anni ed oltre nella popolazione in postmenopausa.

#### *Compromissione della funzionalità renale:*

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

#### *Popolazione pediatrica:*

Il risedronato sodico non è raccomandato per l'uso in bambini di età inferiore ai 18 anni a causa di dati insufficienti sulla sicurezza ed efficacia (vedere anche paragrafo 5.1).

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

### **4.3. Controindicazioni**

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

Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza ed allattamento.

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

### **4.4. Avvertenze speciali ed opportune precauzioni di impiego**

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

L'efficacia dei bisfosfonati 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 bisfosfonato.

L'evidenza a supporto dell'efficacia dei bisfosfonati compreso il risedronato sodico in donne molto anziane (più di 80 anni) è limitata (vedere paragrafo 5.1).

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

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

I medici prescrittori devono sottolineare ai pazienti l'importanza di prestare attenzione alle istruzioni sulla somministrazione e fare attenzione alla comparsa di qualsiasi segno o sintomo che indichi una possibile reazione esofagea. I pazienti devono essere informati che nel caso sviluppino sintomi di irritazione esofagea quali disfagia, dolore alla deglutizione, dolore retrosternale o comparsa/peggioramento di bruciore di stomaco, devono rivolgersi tempestivamente ad un medico.

Si deve correggere l'ipocalcemia prima dell'inizio della terapia con risedronato sodico.

Si devono inoltre trattare altri disturbi del metabolismo minerale e osseo (quali disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D) quando si inizia la terapia con risedronato sodico.

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

L'osteonecrosi della mandibola, generalmente associata ad estrazione dentale e/o ad infezione locale (osteomielite inclusa), è stata riportata in pazienti con cancro in trattamento con regimi comprendenti i bisfosfonati

somministrati principalmente per via endovenosa. Molti di questi pazienti erano trattati anche con chemioterapia e corticosteroidi. L'osteonecrosi della mandibola è stata anche riportata in pazienti con osteoporosi in trattamento con i bisfosfonati orali.

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

Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della mandibola durante la terapia con i bisfosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentale, non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione del trattamento con i bisfosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola.

Il giudizio clinico del medico deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

#### *Fratture atipiche del femore*

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

Durante il trattamento con bisfosfonati i pazienti devono essere informati di segnalare qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e qualsiasi paziente che manifesti tali sintomi deve essere valutato per la presenza di un'incompleta frattura del femore.

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza della Lapp lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

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

Non sono stati condotti studi di interazione, tuttavia negli studi clinici non si sono osservate interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali. Negli studi di fase III sul risedronato sodico a dosaggio giornaliero nel trattamento dell'osteoporosi, rispettivamente il 33% e il 45% delle pazienti hanno

assunto acido acetilsalicilico o altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Nello studio di fase III con il dosaggio settimanale nelle donne in postmenopausa, rispettivamente il 57% ed il 40% delle pazienti hanno assunto acido acetilsalicilico o altri farmaci antinfiammatori non steroidei. Tra i pazienti trattati regolarmente con acido acetilsalicilico o FANS (3 o più giorni alla settimana), l'incidenza di eventi avversi a carico del tratto gastrointestinale superiore nei pazienti trattati 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 contemporanea di medicinali contenenti cationi polivalenti (es. calcio, magnesio, ferro ed alluminio) interferisce con l'assorbimento di risedronato sodico (vedere paragrafo 4.4).

Il risedronato sodico non è metabolizzato a livello sistemico, non induce gli enzimi del citocromo P450 ed ha un basso legame per le proteine.

#### **4.6. Gravidanza e allattamento**

##### *Gravidanza*

Non esistono dati adeguati sull'uso di risedronato sodico nelle donne in gravidanza.

Gli studi effettuati sugli animali hanno dimostrato tossicità sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'essere umano non è noto.

##### *Allattamento*

Studi condotti su animali indicano che una piccola quantità di risedronato sodico passa nel latte materno.

Risedronato sodico non deve essere somministrato in gravidanza o in 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 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 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 postmenopausa con osteoporosi trattate fino a 36 mesi con risedronato sodico alla dose di 5 mg/die (n=5020) o con placebo (n=5048), e considerati possibilmente o probabilmente correlati al risedronato sodico, sono elencati utilizzando la seguente definizione (l'incidenza verso placebo è indicata tra

parentesi): molto comuni ( $\geq 1/10$ ); comuni ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ); non comuni ( $\geq 1/1000$ ;  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10.000$ ;  $< 1/1000$ ); molto rari ( $< 1/10.000$ ).

#### *Patologie del sistema nervoso*

Comuni: cefalea (1.8% vs. 1.4%).

#### *Patologie dell'occhio:*

Non comuni: irite\*

#### *Patologie gastrointestinali*

Comuni: stipsi (5.0% vs. 4.8%), dispepsia (4.5% vs. 4.1%), nausea (4.3% vs. 4.0%), dolore addominale (3.5% vs. 3.3%), diarrea (3.0% vs. 2.7%).

Non comuni: gastrite (0.9% vs. 0.7%), esofagite (0.9% vs. 0.9%), disfagia (0.4% vs. 0.2%), duodenite (0.2% vs. 0.1%), ulcera esofagea (0.2% vs. 0.2%).

Rari: glossite ( $< 0.1\%$  vs. 0.1%), stenosi esofagea ( $< 0.1\%$  vs. 0.0%).

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

Comuni: dolore muscoloscheletrico (2.1% vs. 1.9%)

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

#### *Esami diagnostici*

Rari: anomalità nei test di funzionalità epatica\*

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

In uno studio multicentrico, in doppio cieco, della durata di 1 anno, di confronto tra risedronato sodico 5 mg al giorno (n=480) e risedronato sodico 35 mg una volta alla settimana (n=485) nelle donne in postmenopausa affette da osteoporosi, i profili complessivi di tollerabilità e sicurezza sono risultati simili. Sono stati riportati i seguenti effetti avversi aggiuntivi considerati dallo sperimentatore come possibilmente o probabilmente correlati al farmaco (incidenza maggiore nel gruppo 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 della durata di 2 anni condotto negli uomini affetti da osteoporosi, i profili complessivi di sicurezza e tollerabilità tra il gruppo sottoposto a trattamento ed il gruppo placebo sono risultati simili. Gli effetti avversi corrispondevano a quelli precedentemente osservati nelle donne.

*Parametri 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 (frequenza non nota):

*Patologie dell'occhio*

Irite, uveite.

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Osteonecrosi della mandibola.

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Reazioni cutanee e di ipersensibilità, compresi angioedema, eruzione generalizzata, orticaria, reazioni cutanee bollose, e vasculite leucocitoclastica, talvolta gravi casi isolati di sindrome di Stevens Johnson e di necrolisi epidermica tossica.

Perdita di capelli

*Disturbi del sistema immunitario*

Reazioni anafilattiche.

*Patologie epatobiliari*

Gravi patologie epatiche. Nella maggior parte dei casi riportati i pazienti erano in trattamento anche con altri medicinali noti per indurre patologie epatiche.

Durante l'esperienza post-marketing sono state segnalate le seguenti reazioni (frequenza rara):

Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bisfosfonati).

**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 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 di 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: bisfosfonati. Codice ATC: M05BA07.

#### **Meccanismo di azione**

Il risedronato sodico è un piridinilbisfosfonato 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. In studi condotti su donne in postmenopausa, sono state osservate diminuzioni degli indici biochimici del turnover osseo entro il primo mese che hanno raggiunto il livello massimo entro 3-6 mesi. Le diminuzioni di tali indici sono risultate simili con risedronato 35 mg e risedronato 5 mg al giorno dopo 12 mesi.

In uno studio negli uomini affetti da osteoporosi, le diminuzioni degli indici biochimici del turnover osseo sono state osservate già dopo 3 mesi e si sono continuate ad osservare a 24 mesi.

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

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

In base agli effetti sulla DMO a livello della colonna vertebrale lombare, il risedronato 35 mg/settimana (n=485) si è dimostrato equivalente al risedronato 5 mg/die (n=480) nel corso di uno studio multicentrico, in doppio cieco, della durata di un anno, in donne in postmenopausa affette da osteoporosi.

Il programma di sviluppo clinico di risedronato sodico somministrato una volta al giorno ha valutato gli effetti del risedronato sodico sul rischio di fratture dell'anca e vertebrali ed ha incluso donne in postmenopausa, 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 postmenopausa 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 almeno 2 fratture vertebrali o 1 frattura vertebrale, la riduzione del rischio relativo di

nuove fratture è stata del 49% e del 41% rispettivamente (l'incidenza di nuove fratture vertebrali con risedronato sodico è stata del 18,1% e 11,3% rispettivamente, mentre con placebo del 29% e 16,3% rispettivamente). 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 anche ridotto la perdita della statura annua rispetto al gruppo di controllo.

- Due ulteriori studi controllati verso placebo hanno arruolato donne in postmenopausa 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) ed 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 ad 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  $\leq -2,5$  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 nei pazienti più anziani ( $\geq 80$  anni) può essere osservata una protezione più limitata. 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 messo in evidenza la diminuzione del rischio di nuove fratture vertebrali in pazienti con una diminuita DMO del collo del femore senza fratture vertebrali ed 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 mantenuto 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, 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 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 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.

### **Terapia dell'Osteoporosi negli uomini**

Il risedronato sodico 35 mg una volta alla settimana si è dimostrato efficace in uomini con osteoporosi (di età compresa tra 36 ad 84 anni) in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 2 anni, condotto in 284 pazienti (risedronato sodico 35 mg, n=191). Tutti i pazienti hanno ricevuto una integrazione di calcio e vitamina D.

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

L'effetto sull'osso (aumento della DMO e diminuzione dei marcatori biochimici del turnover osseo) del risedronato sodico è simile negli uomini e nelle donne.

### **Popolazione pediatrica:**

La sicurezza e l'efficacia di risedronato sodico sono state studiate in uno studio di tre anni (uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, a gruppi paralleli della durata di un anno seguito da 2 anni di trattamento in aperto) in pazienti pediatriche di età compresa tra 4 a meno di 16 anni con osteogenesi imperfetta da lieve a moderata. In questo studio, i pazienti di peso di 10-30 kg hanno ricevuto 2,5 mg di risedronato al giorno ed i pazienti di peso superiore a 30 kg hanno ricevuto 5 mg di risedronato al giorno. Dopo il completamento dello studio, randomizzato, in doppio cieco, periodo controllato con placebo, della durata di un anno, è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo della BMD della colonna lombare nel gruppo risedronato versus il gruppo placebo, ma è stato trovato un numero aumentato di 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 stato del 30,9% nel gruppo risedronato e del 49,0% nel gruppo placebo. Nel periodo in aperto in cui tutti i pazienti hanno ricevuto risedronato (dal mese 12 al mese 36), sono state riportate fratture cliniche dal 65,3% dei pazienti inizialmente randomizzati nel gruppo placebo e dal 52,9% dei pazienti inizialmente randomizzati nel gruppo risedronato. Nel complesso, i risultati non sono sufficienti per supportare l'uso di risedronato sodico in pazienti pediatriche affette da osteogenesi imperfetta da lieve a moderata.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

**Assorbimento:** L'assorbimento di una dose orale è relativamente rapido ( $t_{max}$  ~1 ora) ed è indipendente dalla dose nell'ambito dell'intervallo di dose studiato (studio con dose singola da 2,5 a 30 mg; studi con dosi multiple da 2,5 a 5mg/die e fino a 50 mg/settimana). 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'essere umano è di 6,3 l/kg. La frazione di farmaco legata alle proteine del plasma è di circa il 24%.

**Metabolismo:** Non vi è evidenza che il risedronato sodico 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 riscontrata nelle urine dopo 28 giorni. La clearance renale media è 105 ml/min e la clearance totale media 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 una emivita terminale di 480 ore.

### Popolazioni particolari

**Pazienti anziani:** non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

**Pazienti trattati con acido acetilsalicilico/FANS:** tra i pazienti che assumevano regolarmente (3 o più giorni a settimana) acido acetilsalicilico o FANS, l'incidenza di eventi avversi a livello del tratto gastrointestinale superiore, nei pazienti trattati con risedronato sodico, 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'essere umano. Nei roditori sono state frequentemente notate incidenze di irritazione alle vie aeree superiori dose-correlate. Effetti simili sono stati segnalati con altri bisfosfonati. 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'essere umano.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

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

#### *Nucleo della compressa*

- Amido di mais pregelatinizzato
- Cellulosa microcristallina
- Crospovidone
- Magnesio stearato

#### *Film di Rivestimento*

- Ipromellosa
- Lattosio monoidrato
- Titanio diossido (E171)
- Macrogol 4000

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni.

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

Questo medicinale non richiede particolari precauzioni per la conservazione.

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

Natura del contenitore: Blister in PVC/PE/PVDC/ alluminio opaco in una scatola di cartone.

Confezioni: 4 o 12 compresse.

E' 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**

Mylan S.p.A.  
Via Vittor Pisani, 20  
20124 Milano - Italia

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

35 mg compresse rivestite con film 4 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL -  
AIC n. 040069039

35 mg compresse rivestite con film 12 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL -  
AIC n. 040069041

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

15 Dicembre 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco