

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Risedronato Mylan Generics 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.

Eccipienti con effetto noto: contiene anche polidestrosio (glucosio e sorbitolo).

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film arancione chiaro, rotonde, biconvesse, con gli angoli smussati con impresso "M" su un lato della compressa e 714 sull'altro lato.

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 (vedere paragrafo 5.1).

Trattamento 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 una compressa da 35 mg per via orale una volta alla settimana. La compressa deve essere assunta nello stesso giorno di ogni settimana.

Via di somministrazione:

Uso orale

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 liscia).

I pazienti devono essere informati che nel caso dimentichino di assumere una dose, devono prendere una compressa di Risedronato Mylan Generics 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 sciolte o masticate. Per favorire il transito della compressa nello stomaco assumere il risedronato con un bicchiere di acqua liscia (≥ 120 ml) mantenendo una posizione eretta. I pazienti non devono coricarsi per 30 minuti dopo aver ingerito la compressa (vedere paragrafo 4.4).

In caso di apporto dietetico inadeguato deve essere considerata l'integrazione di calcio e vitamina D.

Pazienti anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose 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, nella popolazione in postmenopausa di 75 anni e oltre.

Compromissione della funzionalità renale: nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose. L'uso di risedronato sodico è controindicato nei pazienti con 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 su sicurezza ed efficacia (vedere anche paragrafo 5.1).

Non è stata stabilita la durata ottimale del trattamento con i bifosfonati per l'osteoporosi. La necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata periodicamente sulla base dei benefici e dei potenziali rischi del risedronato su base individuale del paziente, in particolare dopo 5 o più anni di utilizzo.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 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 liscia) e medicinali contenenti cationi polivalenti (quali calcio, magnesio, ferro e alluminio) interferiscono con l'assorbimento dei bifosfonati e non devono essere assunti contemporaneamente alle compresse di 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 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, 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 ulcere gastroduodenali. Pertanto si deve prestare cautela:

- nei pazienti con anamnesi di 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 dell'esofago (**incluso l'esofago 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.

Prima dell'inizio della terapia con risedronato si deve correggere l'ipocalcemia. Inoltre, quando si inizia la terapia con risedronato si devono trattare altri disturbi del metabolismo minerale e osseo (ad esempio disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D).

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.

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

Prima di iniziare il trattamento con i bifosfonati in pazienti con fattori di rischio concomitanti (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 bifosfonati, 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 bifosfonati 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 stati riportati casi di fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore con la terapia con bifosfonati, soprattutto in pazienti che ricevono trattamento a lungo termine per l'osteoporosi.

Queste fratture trasversali o corte oblique possono uò avvenire ovunque lungo il femore a partire da appena al di sotto del piccolo trocantere a poco sopra la svasatura sovracondiloidea. Queste fratture si verificano dopo un trauma minimo o nullo e qualche paziente ha avuto esperienza di un dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato a evidenze immaginografiche di fratture da stress, settimane o mesi prima di presentarsi con una completa frattura del femore.

Le fratture sono spesso bilaterali, quindi si deve controllare il femore controlaterale in pazienti trattati con bifosfonati che hanno subito una frattura del corpo del femore. E' stata anche riportata la guarigione di queste fratture. L'interruzione della terapia con bifosfonati nei pazienti sospettati di avere una frattura atipica femore deve essere considerata come una valutazione incombente del paziente, sulla base di una valutazione individuale del rischio beneficio.

Durante il trattamento con bifosfonati i pazienti devono essere avvisati di riferire ogni dolore alla coscia, anca o all'inguine, ed ogni paziente che presenta tali sintomi deve essere esaminato per una frattura incompleta del femore.

Risedronato Jenson contiene polidestrosio (glucosio e sorbitolo). I pazienti con rari problemi di malassorbimento di glucosio-galattosio o da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio 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 somministrazione giornaliera 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 la somministrazione 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 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 e alluminio) interferisce con l'assorbimento del risedronato sodico (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 con le proteine.

4.6. Fertilità, 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 al seno

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

Il 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 associati al risedronato sodico, sono elencati utilizzando la seguente definizione (l'incidenza rispetto al 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 ($< 1/10.000$) e non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

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

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 segnalati i seguenti effetti avversi aggiuntivi considerati dallo sperimentatore come possibilmente o probabilmente associati 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 e 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 diminuzioni iniziali a carattere lieve, transitorio e asintomatico dei livelli sierici di calcio e fosfato.

Durante l'esperienza post-marketing le seguenti reazioni sono state riportate (rari):

Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa della classe dei bifosfonati).

Le seguenti ulteriori reazioni avverse sono state riportate durante l'uso post-marketing (non nota - la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

Disturbi del sistema immunitario:

Reazione anafilattiche

Patologie dell'occhio

Irite, uveite.

Patologie epatobiliari

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni cutanee e di ipersensibilità, compresi angioedema, eruzione cutanea 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.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Osteonecrosi della mandibola.

4.9. Sovradosaggio

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

Sintomi

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

Gestione

Per legare il risedronato e ridurre l'assorbimento di risedronato sodico si devono somministrare latte o antiacidi contenenti magnesio, calcio o alluminio. 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: farmaci che agiscono sulla struttura ossea e la mineralizzazione Bifosfonati.

Codice ATC: M05BA07.

Meccanismo d'azione

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. 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 sodico 35 mg una volta la settimana e risedronato sodico 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.

Efficacia clinica e sicurezza

Trattamento dell'Osteoporosi Postmenopausale

Molti fattori di rischio tra cui ridotta massa ossea, ridotta densità minerale ossea, menopausa precoce, anamnesi di fumo e anamnesi familiare di osteoporosi, sono associati all'osteoporosi post-menopausale. 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 sodico 35 mg/settimana (n = 485) si è dimostrato equivalente al risedronato sodico 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 del risedronato sodico somministrato una volta al giorno ha valutato gli effetti del risedronato sodico sul rischio di fratture dell'anca e vertebrali e 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 con placebo hanno arruolato donne in post-menopausa d'età inferiore a 85 anni con fratture vertebrali al basale. Il risedronato sodico 5 mg al giorno somministrato per 3 anni ha determinato la riduzione del rischio di nuove fratture vertebrali rispetto al gruppo di controllo. 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 ridotto anche la perdita annua di statura rispetto al gruppo di controllo.
- Due ulteriori studi controllati con placebo hanno arruolato donne in postmenopausa d'età superiore a 70 anni con o senza fratture vertebrali al basale. Sono state arruolate donne di 70-79 anni con un T-score della DMO del collo del femore ≤ -3 DS (secondo la scala di riferimento fornita dal produttore e corrispondente a -2,5 DS NHANES III) e almeno un altro fattore di rischio. Le donne 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. La significatività statistica dell'efficacia del risedronato sodico rispetto al placebo è stata raggiunta solo combinando i due gruppi trattati con 2,5 e 5 mg. 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 (≥ 80 anni) può essere osservata una protezione più limitata. Ciò 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 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 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 severa, non hanno evidenziato ulcere esofagee, gastriche o duodenali associabili 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 e 84 anni) in uno studio in doppio cieco, controllato con 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 del risedronato sodico è stata valutata in uno studio continuo su pazienti pediatrici di età compresa tra 4 a meno di 16 anni con osteogenesi imperfetta. Dopo il completamento della sua fase di un anno randomizzata, in doppio cieco, controllata con placebo, è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo della BMD della colonna lombare nel gruppo risedronato rispetto al gruppo placebo; però, nel gruppo risedronato è stato trovato un numero aumentato di almeno 1 nuova frattura vertebrale morfometrica (identificata da raggi x) rispetto al placebo. Nel complesso, i risultati non supportano l'uso di risedronato sodico in pazienti pediatrici affetti da osteogenesi imperfetta.

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 (studio con dosi singole da 2,5 a 30 mg; studi con dosi ripetute da 2,5 a 5 mg/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 stato stazionario nell'uomo è 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 un'emivita terminale di 480 ore.

Popolazioni particolari

Pazienti anziani: non è necessario alcun aggiustamento della dose.

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 nel ratto e nel cane si è verificata tossicità testicolare per esposizioni considerate superiori all'esposizione terapeutica nell'uomo. Nei roditori sono state frequentemente notate incidenze di irritazione alle vie aeree superiori correlate alla dose. Effetti simili sono stati segnalati con altri bisfosfonati. In studi a lungo termine su roditori sono stati osservati effetti sul tratto respiratorio inferiore, 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:

Mannitolo (E421)
Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Film di rivestimento:

Titanio diossido (E171)
Polidestrosio (contiene glucosio e sorbitolo)
Ipromellosa
Macrogol 8000
Triacetina
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172).

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

Flacone HDPE con tappo a prova di bambino in PP, il flacone contiene 1, 2, 4, 10, 12, 16, 24, 28 compresse rivestite con film.

Blister in PVC/Aclar/ alluminio in una scatola di cartone. I blister nella confezione contengono 1, 2, 4, 10, 12, 16, 24, 28 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

041186014 - " 35 mg compresse rivestite con film " 1 compressa in contenitore HDPE
041186026 - " 35 mg compresse rivestite con film " 2 compresse in contenitore HDPE
041186038 - " 35 mg compresse rivestite con film " 4 compresse in contenitore HDPE
041186040 - " 35 mg compresse rivestite con film " 10 compresse in contenitore HDPE
041186053 - " 35 mg compresse rivestite con film " 12 compresse in contenitore HDPE
041186065 - " 35 mg compresse rivestite con film " 16 compresse in contenitore HDPE
041186077 - " 35 mg compresse rivestite con film " 24 compresse in contenitore HDPE
041186089 - " 35 mg compresse rivestite con film " 28 compresse in contenitore HDPE
041186091 - " 35 mg compresse rivestite con film " 1 compressa in blister PVC/ACLAR/AL
041186103 - " 35 mg compresse rivestite con film " 2 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
041186115 - " 35 mg compresse rivestite con film " 4 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
041186127 - " 35 mg compresse rivestite con film " 10 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
041186139 - " 35 mg compresse rivestite con film " 12 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
041186141 - " 35 mg compresse rivestite con film " 16 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
041186154 - " 35 mg compresse rivestite con film " 24 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
041186166 - "35 mg compresse rivestite con film " 28 compresse in blister PVC/ACLAR/AL

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12 Ottobre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO