

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

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

Risedronato Mylan Pharma “75 mg Compresse Rivestite con Film”.

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

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

Eccipienti con effetti noti:

Glucosio 77,8 microgrammi

Sorbitolo 8,68 microgrammi.

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Compresse rotonde rosa biconvesse, con bordo smussato, rivestite con film, con impresso “RR” sopra a “1” su di un lato e “M” sull’altro lato.

## **4 INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1. Indicazioni terapeutiche**

Trattamento dell’osteoporosi in donne in postmenopausa ad aumentato rischio di fratture (vedere paragrafo 5.1).

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

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

#### Posologia

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

- L’assorbimento del risedronato sodico è influenzato dal cibo e dai cationi polivalenti (vedere paragrafo 4.5), quindi, per assicurarne un assorbimento adeguato, i pazienti devono assumere Risedronato Mylan Pharma 75 mg compresse prima della colazione: almeno 30 minuti prima di ingerire il primo cibo, altri medicinali o bevanda del giorno del

giorno (eccezione fatta per l'acqua di rubinetto). L'acqua di rubinetto è la sola bevanda che deve essere assieme assunta con Risedronato Mylan Pharma 75 mg compresse. Si noti che alcune acque minerali possono avere una maggiore concentrazione di calcio e pertanto non devono essere usate (vedere paragrafo 5.2).

- I pazienti devono essere informati che nel caso dimentichino di assumere una dose di Risedronato Mylan Pharma 75 mg, devono prendere una compressa di Risedronato Mylan Pharma 75 mg la mattina successiva al giorno in cui se la ricordano a meno che l'intervallo di tempo che intercorre fino alle successive dosi mensili previste sia inferiore a 7 giorni. I pazienti devono poi riprendere l'assunzione di Risedronato Mylan Pharma 75 mg nei due giorni consecutivi al mese nel giorno in cui la compressa viene assunta abitualmente.
- Se le successive dosi mensili di Risedronato Mylan Pharma 75 mg sono previste entro 7 giorni, i pazienti devono attendere fino alla dose mensile successiva e continuare quindi ad assumere Risedronato Mylan Pharma 75 mg per due giorni consecutivi ogni mese come prestabilito in origine.
- Non si devono assumere tre compresse nella stessa settimana.

#### *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)..

#### Modo di somministrazione

Uso orale

Le compresse devono essere deglutite intere e non succhiate o masticate. Per favorire il transito della compressa nello stomaco assumere Risedronato Mylan Pharma 75 mg con un bicchiere di acqua di rubinetto ( $\geq 120$  ml) mantenendo una posizione eretta. 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.

### 4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel 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 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 a Risedronato Mylan Pharma 75 mg (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 bassa densità minerale ossea e/o a fratture prevalenti.

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 o dello svuotamento esofageo , 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 Risedronato Mylan Pharma 75 mg viene somministrato a pazienti con problemi in atto o recenti dell' esofago o del tratto gastrointestinale superiore (incluso l'Esophago di Barrett).

I medici 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 Mylan Pharma 75 mg .

Si devono inoltre trattare altri disturbi del metabolismo minerale e osseo (quali disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D) quando si inizia la terapia con Risedronato Mylan Pharma 75 mg.

L'osteonecrosi della mandibola/mascella, 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/mascella 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/mascella.

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 dopo un trauma minimo o senza trauma e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato con reperti di diagnostica per immagini a evidenze radiografiche di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. È stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bisfosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale.

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

Questo medicinale contiene polidestrosio (glucosio e sorbitolo). I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio 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 formali 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 FANS.

Nello studio di fase III di confronto fra 75 mg per 2 giorni consecutivi al mese e 5 mg al giorno nelle donne in postmenopausa, il 54,8% delle pazienti riportava l'assunzione di acido acetilsalicilico / FANS. Percentuali simili di pazienti hanno mostrato eventi avversi a carico del tratto gastrointestinale superiore indipendentemente dall'uso di FANS e aspirina.

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

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. Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non vi sono dati sufficienti sull'uso di risedronato sodico in donne in gravidanza. Studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. 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 stato sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

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

Il risedronato sodico è stato studiato in studi clinici di fase III che hanno coinvolto più di 15.000 pazienti. La maggioranza degli effetti indesiderati riscontrati nel corso degli studi clinici è stata di grado da lieve a moderato e di solito non ha richiesto l'interruzione della terapia.

Gli eventi 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=5.020) o con placebo (n=5.048), e considerati possibilmente o probabilmente correlati al risedronato sodico,

sono elencati utilizzando la seguente definizione (l'incidenza verso placebo è indicata tra parentesi):  
molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ;  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ;  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ).

#### *Patologie del sistema nervoso*

Comune: cefalea (1,8% vs. 1,4%).

#### *Patologie dell'occhio:*

Non comune: irite\*

#### *Patologie gastrointestinali*

Comune: stipsi (5,0% vs. 4,8%), dispepsia (4,5% vs. 4,1%), nausea (4,3% vs. 4,0%), dolore addominale (3,5% vs. 3,3%), diarrea (3,0% vs. 2,7%).

Non comune: gastrite (0,9% vs. 0,7%), esofagite (0,9% vs. 0,9%), disfagia (0,4% vs. 0,2%), duodenite (0,2% vs. 0,1%), ulcera esofagea (0,2% vs. 0,2%).

Raro: glossite ( $< 0,1\%$  vs. 0,1%), stenosi esofagea ( $< 0,1\%$  vs. 0,0%).

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

Comune: dolore muscoloscheletrico (2,1% vs. 1,9%)

#### *Esami diagnostici*

Raro: prove di funzionalità epatica anormali\*

\* 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 2 anni, di confronto tra risedronato sodico 5 mg al giorno (n=613) e risedronato sodico 75 mg compresse per due giorni consecutivi al mese (n=616) in donne in postmenopausa affette da osteoporosi, i profili complessivi di sicurezza sono risultati simili. Sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati aggiuntivi considerati dallo sperimentatore come possibilmente o probabilmente correlati al farmaco con una frequenza di almeno l'1% (incidenza maggiore nel gruppo risedronato sodico 75 mg rispetto al gruppo risedronato sodico 5 mg):

#### *Patologie gastrointestinali:*

Comune: gastrite erosiva (1,5% vs. 0,8%), vomito (1,3% vs. 1,1%).

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

Comune: artralgia (1,5% vs. 1,0%), dolore osseo (1,1% vs. 0,5%) e dolore alle estremità (1,1% vs. 0,5%).

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:*

Non comune: reazioni di fase acuta come febbre e/o malattia simil-influenzale (entro 5 giorni dalla prima dose) (0,6% vs. 0,0%).

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

Durante la fase post marketing sono state riportate le seguenti reazioni (con frequenza rara); fratture atipica della diafisi o subtrocanterica del femore (reazione avverse di classe dei bifosfonati)

Le seguenti ulteriori reazioni avverse sono state riportate durante la fase postmarketing (frequenza non nota - la frequenza non può essere definita sulla base ai dati disponibili):

*Disturbi del sistema immunitario:*  
Reazioni anafilattiche.

*Patologie dell'occhio:*  
Irite, uveite.

*Patologie epatobiliari:*  
Gravi patologie epatiche. Nella maggior parte dei casi riportati i pazienti erano in trattamento anche con altri prodotti noti per indurre patologie epatiche.

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*  
Reazioni cutanee e di ipersensibilità, compresi angioedema, eruzione cutanea generalizzata, orticaria e reazioni cutanee bollose, di cui alcune gravi inclusi casi isolati di sindrome di Stevens Johnson, di necrolisi epidermica tossica e vasculite leucocitoclastica. Perdita di capelli.

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:*  
Osteonecrosi della mandibola e/o mascella.

#### **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: farmaci che influenzano la struttura dell'osso e la mineralizzazione.

Bisfosfonati.

Codice ATC: M05BA07.

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. In uno studio della durata di due anni, le diminuzioni degli indici biochimici del turnover osseo (collagene urinario N-telopeptide cross-linked e fosfatasi alcalina sierica osso-specifica) erano simili tra le compresse di risedronato sodico 75 mg per due giorni consecutivi al mese e le compresse di risedronato sodico 5 mg/die a 24 mesi

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

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

In base agli effetti sulla variazione percentuale media della DMO a livello della colonna vertebrale lombare, il risedronato sodico 75 mg (n=524) per due giorni consecutivi al mese si è dimostrato equivalente al risedronato sodico 5 mg/die (n=527) nel corso di uno studio multicentrico, in doppio cieco, della durata di due anni, in donne in postmenopausa affette da osteoporosi. Entrambi i gruppi hanno mostrato aumenti percentuali medi della DMO della colonna vertebrale lombare statisticamente significativi rispetto al basale a 6, 12, 24 mesi e all'endpoint.

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 rispettivamente almeno 2 fratture vertebrali o almeno 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.

### **Popolazione pediatrica:**

La sicurezza e l'efficacia di risedronato sodico è stata valutata in uno studio a 3 anni (uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato vs. 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. In questo studio i pazienti con peso da 10 a 30 kg ricevevano risedronato 2,5 mg/die e i pazienti con peso superiore a 30 kg ricevevano risedronato 5 mg/die.

Dopo il completamento della sua fase randomizzata, in doppio cieco, controllata 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; comunque un numero aumentato di pazienti con almeno 1 nuova frattura vertebrale morfometrica (identificata da raggi x) è stato trovato nel gruppo risedronato rispetto al placebo. Durante il periodo in doppio cieco di un anno, la percentuale di pazienti che hanno riportato fratture cliniche era del 30,95 nel gruppo risedronato e del 49,0% nel gruppo placebo. Nel periodo in aperto quando tutto i pazienti hanno ricevuto risedronato, (dal mese 12 al mese 36), fratture cliniche sono state riportate dal 65,3% dei pazienti inizialmente randomizzati al gruppo placebo e del 52,9% dei pazienti inizialmente randomizzati al gruppo risedronato.

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 dose singola da 2,5 a 30 mg; studi con dosi multiple da 2,5 a 30 mg/die e fino a 75 mg in due giorni consecutivi al mese). La biodisponibilità orale media della compressa è 0,63% e diminuisce quando il risedronato sodico viene somministrato con il cibo. Confrontata con una dose 4 ore dopo il digiuno, la biodisponibilità è diminuita rispettivamente di circa il 50% e 30% quando la colazione è stata fatta 30 minuti o un ora dopo la somministrazione di una compressa di risedronato. L'ingestione di una compressa di risedronato da 75 mg con acqua dura ha mostrato di diminuire la biodisponibilità di circa il 60% rispetto all'acqua dolce. 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*

Mannitolo (E421)  
Cellulosa microcristallina (Avicel PH 102)  
Crospovidone (Tipo A)  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato.

### *Film di Rivestimento*

Titanio diossido (E171)  
Polidestrosio FCC (contiene glucosio e sorbitolo (E 420))  
HPMC 2910/Ipromellosa 3cP  
HPMC 2910/Ipromellosa 6cP  
Triacetina  
HPMC 2910/Ipromellosa 50cP  
Macrogol/PEG 8000  
Ossido di ferro (E 172).

## **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3. Periodo di validità**

2 anni.  
Dopo la prima apertura del flacone: 100 giorni.

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

Questo medicinale non richiede particolari precauzioni per la conservazione.

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

Blister in Aclar/PVC/Alluminio  
Confezioni: 2, 4, 6, 8 o 12 compresse.

Blister in Aclar/PVC/Alluminio con calendario  
Confezioni da 2 compresse.

Flacone in HDPE con tappo in PP  
Confezione da 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**

042760013 - "75 Mg Compresse Rivestite Con Film" 2 Compresse In Blister  
Aclar/Pvc/Al

042760025 - "75 Mg Compresse Rivestite Con Film" 4 Compresse In Blister  
Aclar/Pvc/Al

042760037 - "75 Mg Compresse Rivestite Con Film" 6 Compresse In Blister  
Aclar/Pvc/Al

042760049 - "75 Mg Compresse Rivestite Con Film" 8 Compresse In Blister  
Aclar/Pvc/Al

042760052 - "75 Mg Compresse Rivestite Con Film" 12 Compresse In Blister  
Aclar/Pvc/Al

042760064 - "75 Mg Compresse Rivestite Con Film" 2 Compresse In Blister  
Aclar/Pvc/Al Confezione Calendario

042760076 - "75 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Flacone  
Hdpe

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

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