

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Risedronato Ranbaxy 35 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetto noto: ogni compressa rivestita con film contiene 109,7 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rotonda di colore arancio chiaro, rivestita con film, con inciso "R16" su di un lato e liscia 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 alto rischio di fratture (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

L'assorbimento di risedronato sodico è influenzato dall'assunzione del cibo quindi, per garantirne un assorbimento adeguato, i pazienti devono assumere Risedronato Ranbaxy:

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

I pazienti devono essere informati che, nel caso si dimentichino di prendere una dose, devono assumere una compressa di Risedronato Ranbaxy nel giorno stesso in cui se ne ricordano. I pazienti devono poi riprendere l'assunzione settimanale nel giorno in cui la compressa viene normalmente presa. Non si devono assumere due compresse nello stesso giorno.

La compressa deve essere deglutita intera e non deve essere né sciolta in bocca né masticata. Per favorire il transito nello stomaco, assumere la compressa in posizione eretta con un bicchiere d'acqua di rubinetto (non meno di 120 ml). I pazienti non devono coricarsi per 30 minuti dopo aver assunto la compressa (vedere paragrafo 4.4).

In caso di apporto dietetico inadeguato si deve prendere in considerazione l'integrazione di calcio e vitamina D.

Pazienti anziani: non è richiesto alcun aggiustamento della dose in quanto la biodisponibilità, la distribuzione e l'eliminazione sono simili negli anziani (>60 anni) e nei soggetti più giovani. Ciò è stato dimostrato anche nella popolazione in postmenopausa molto anziana, ovvero di età uguale o superiore ai 75 anni.

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

Popolazione pediatrica: l'uso di risedronato sodico non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 18 anni a causa della mancanza di sufficienti dati di sicurezza ed efficacia (vedere anche paragrafo 5.1).

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

4.3 Controindicazioni

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

Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza e allattamento.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

Alimenti, bevande (ad eccezione dell'acqua di rubinetto) e medicinali che contengono cationi polivalenti (quali calcio, magnesio, ferro e alluminio) interferiscono con l'assorbimento dei bifosfonati e non devono essere assunti contemporaneamente a Risedronato Ranbaxy (vedere paragrafo 4.5). Per ottenere l'efficacia desiderata, è necessario attenersi scrupolosamente alla posologia raccomandata (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 di fratture da soli non costituiscono motivo sufficiente per l'inizio del trattamento dell'osteoporosi con un bifosfonato.

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

I bifosfonati sono stati associati ad esofagite, gastrite, ulcere esofagee e gastroduodenali. Deve essere pertanto usata cautela:

- nei pazienti con anamnesi positiva per disturbi all'esofago che ritardano il transito o lo svuotamento esofageo, quali restringimento o acalasia;
- nei pazienti impossibilitati a restare in posizione eretta per almeno 30 minuti dall'assunzione della compressa;
- se il risedronato viene somministrato a pazienti con problemi in atto o recenti del tratto gastrointestinale superiore o esofago (**incluso l'esofago di Barrett**).

I medici prescrittori devono far notare ai pazienti l'importanza di prestare attenzione alle istruzioni di somministrazione e ad eventuali segni e sintomi di una possibile reazione a carico dell'esofago. Si deve raccomandare ai pazienti di rivolgersi prontamente al medico se si dovessero manifestare sintomi di irritazione esofagea quali disfagia, dolore nella deglutizione, dolore retrosternale o comparsa/peggioramento di bruciore di stomaco.

L'ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare la terapia con Risedronato Ranbaxy. Altri disturbi delle ossa e del metabolismo minerale (ad es. disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D) vanno corretti quando si inizia la terapia con Risedronato Ranbaxy.

L'osteonecrosi della mandibola, generalmente associata ad estrazione dentaria e/o infezione locale (inclusa l'osteomielite), è stata riportata nei pazienti con cancro in terapia con regimi che comprendevano bifosfonati somministrati principalmente per via endovenosa. Molti di questi pazienti erano anche in trattamento con chemioterapia e corticosteroidi. L'osteonecrosi della mandibola è stata inoltre segnalata nei pazienti affetti da osteoporosi che assumevano bifosfonati orali.

Prima di iniziare un trattamento con i bifosfonati nei pazienti con fattori di rischio concomitanti (ad es. cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale) si deve prendere in considerazione di effettuare un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive.

Durante il trattamento, se possibile, questi pazienti devono evitare di sottoporsi a procedure dentistiche invasive. La chirurgia odontoiatrica può esacerbare l'osteonecrosi della mandibola nei pazienti che hanno sviluppato tale condizione nel corso della terapia con i bifosfonati. Per i pazienti che necessitano di procedure odontoiatriche non ci sono dati disponibili per suggerire che l'interruzione della terapia con i bifosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola. Il giudizio clinico del medico curante deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente in base alla valutazione del rapporto rischio/beneficio individuale.

Fratture atipiche del femore

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

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

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 trauma. L'eventualità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve valutata in pazienti trattati con bifosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi formali di interazione con il risedronato sodico. Negli studi clinici non sono state comunque osservate interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali. Negli studi di fase III nell'osteoporosi con dose giornaliera di risedronato sodico è stato riportato l'uso di acido acetilsalicilico o di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) rispettivamente nel 33% e nel 45% delle pazienti. Nello studio di fase III di monosomministrazione settimanale in donne in post-menopausa, l'uso di acido acetilsalicilico o di FANS è stato riportato rispettivamente nel 57% e nel 40% delle pazienti. Nel gruppo che assumeva regolarmente 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 era simile a quella riscontrata nei pazienti di controllo.

Qualora ritenuto opportuno, il risedronato sodico può essere utilizzato in concomitanza con una terapia estrogenica sostitutiva (solo nelle donne).

L'assunzione contemporanea di medicinali contenenti cationi polivalenti (ad es. calcio, magnesio, ferro ed alluminio) interferisce con l'assorbimento di Risedronato Ranbaxy (vedere paragrafo 4.4).

Il risedronato sodico non viene metabolizzato a livello sistemico, non induce gli enzimi del citocromo P450 e ha un basso legame con le proteine.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non ci sono dati sufficienti relativi all'uso di risedronato sodico nelle donne in gravidanza. Studi effettuati negli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale nell'uomo non è noto. Studi effettuati negli animali indicano che una piccola quantità di risedronato sodico passa nel latte materno. Il risedronato sodico non deve essere utilizzato in gravidanza o nelle donne che allattano al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

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

4.8 Effetti indesiderati

Il risedronato sodico è stato valutato in studi clinici di fase III che hanno coinvolto più di 15.000 pazienti. La maggioranza degli effetti indesiderati osservati nel corso degli studi clinici erano di grado da lieve a moderato e in gran parte dei casi non hanno richiesto l'interruzione della terapia.

- Gli eventi avversi riportati nel corso di studi clinici di fase III in donne in post-menopausa con osteoporosi trattate per un periodo fino a 36 mesi con risedronato sodico 5 mg al giorno (n=5020) o con placebo (n=5048) e ritenuti essere possibilmente o probabilmente correlati all'uso del risedronato sodico, sono elencati di seguito usando la seguente classificazione convenzionale (l'incidenza rispetto al placebo è indicata tra parentesi): molto comuni (□ 1/10); comuni (□ 1/100; <1/100); non comuni (□ 1/1.000; <1/100); rari (□ 1/10.000; <1/1.000); 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%)

Esami diagnostici

Rari: valori anormali delle prove di funzionalità epatica*

* Nessuna incidenza rilevante da studi di fase III nell'osteoporosi; frequenza basata su evidenze di evento/laboratorio/rechallenge da studi clinici precedenti.

In uno studio multicentrico in doppio cieco della durata di un anno che confrontava risedronato sodico 5 mg al giorno (n= 480) e risedronato sodico 35 mg in monosomministrazione settimanale (n=485) in donne in post-menopausa con osteoporosi, i profili globali di sicurezza e di tollerabilità sono risultati simili. Sono stati riportati i seguenti ulteriori eventi avversi ritenuti essere possibilmente o probabilmente correlati all'uso del farmaco dagli sperimentatori (incidenza superiore nel gruppo con risedronato sodico 35 mg che in quello con risedronato sodico 5 mg): patologie gastrointestinali (1,6% vs. 1,0%) e dolore (1,2% vs. 0,8%).

In uno studio della durata di 2 anni in uomini con l'osteoporosi, la sicurezza e la tollerabilità globali erano paragonabili nel gruppo in trattamento e in quello con placebo. Gli eventi avversi erano conformi a quelli osservati in precedenza nelle donne.

Esami diagnostici: è stata osservata in alcuni pazienti un'iniziale diminuzione di carattere transitorio, asintomatico e lieve dei livelli sierici di calcio e di fosfato.

Durante l'utilizzo post-marketing sono stati segnalati le seguenti ulteriori reazioni avverse (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

Ipersensibilità e reazioni cutanee, compresi angioedema, eruzione generalizzata, orticaria, reazioni cutanee bollose, di cui alcune gravi inclusi casi isolati di sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica e vasculite leucocitoclastica.

Perdita di capelli.

Patologie del sistema immunitario

Reazione anafilattica.

Patologie epatobiliari

Gravi disturbi epatici. Nella gran parte dei casi segnalati, i pazienti erano anche in trattamento con altri medicinali noti per provocare disturbi epatici.

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

Raro:

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

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati sul trattamento del sovradosaggio di risedronato sodico.

In seguito a un sovradosaggio acuto si possono verificare diminuzioni del calcio sierico. In alcuni di questi pazienti possono anche presentarsi segni e sintomi di ipocalcemia.

Si devono somministrare latte o antiacidi contenenti calcio, magnesio o alluminio per legare il risedronato sodico e ridurre l'assorbimento. In caso di sovradosaggio acuto si può valutare di effettuare una lavanda gastrica per rimuovere il risedronato sodico non assorbito.

La sensazione di formicolio alle estremità di mani e piedi è un sintomo precoce di ipocalcemia. Altri sintomi includono crampi muscolari o addominali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Bifosfonati, Farmaci che agiscono su tessuto osseo emetabolismo del calcio.

Codice ATC: M05BA07.

Il risedronato sodico è un piridinil bifosfonato che si fissa all'idrossiapatite dell'osso e inibisce il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti. Il turnover osseo viene ridotto mentre l'attività degli osteoblasti e la mineralizzazione ossea vengono mantenute. In studi preclinici, il risedronato sodico ha mostrato una potente attività anti-osteoclastica e anti-riassorbimento e ha aumentato in modo dose-dipendente la massa ossea e la resistenza biomeccanica dello scheletro. L'attività del

risedronato è stata confermata misurando i marcatori biochimici del turnover osseo nel corso di studi farmacodinamici e clinici. In studi in donne in post-menopausa, diminuzioni nei marcatori biochimici del turnover osseo sono state osservate entro 1 mese e hanno raggiunto il livello massimo entro 3-6 mesi. Le diminuzioni nei marcatori biochimici del turnover osseo sono risultate simili a 12 mesi con risedronato 35 mg in monosomministrazione settimanale e risedronato 5 mg al giorno.

In uno studio condotto in uomini con osteoporosi, diminuzioni nei marcatori biochimici del turnover osseo sono state osservate in corrispondenza del primo controllo a 3 mesi e proseguivano fino ai 24 mesi.

Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale

Molti fattori di rischio sono associati all'osteoporosi post-menopausale, tra cui diminuita massa ossea, diminuita densità minerale ossea, menopausa precoce, abitudine al fumo e anamnesi familiare positiva per l'osteoporosi. Le fratture sono la conseguenza clinica dell'osteoporosi. Il rischio di fratture aumenta all'aumentare dei fattori di rischio.

In base agli effetti sul cambiamento medio della BMD della colonna lombare, risedronato 35 mg in monosomministrazione settimanale (n=485) è risultato equivalente a risedronato 5 mg al giorno (n=480) nel corso di uno studio multicentrico in doppio cieco della durata di un anno condotto in donne in post-menopausa con osteoporosi.

Il programma clinico per il risedronato sodico somministrato una volta al giorno ha studiato l'effetto del risedronato sodico sul rischio di fratture vertebrali e dell'anca e ha interessato donne in post-menopausa, sia precoce che tardiva, con o senza fratture. Sono state studiate dosi giornaliere di 2,5 mg e 5 mg in tutti i gruppi, inclusi quelli di controllo che assumevano calcio e vitamina D (se i livelli al basale erano bassi). Il rischio assoluto e relativo di nuove fratture vertebrali e dell'anca è stato stimato mediante l'impiego di un'analisi di un tempo legato al primo evento.

Due studi controllati con placebo (n=3661) hanno coinvolto donne in post-menopausa di età inferiore agli 85 anni con fratture vertebrali al basale. Il risedronato sodico 5 mg somministrato giornalmente per 3 anni riduceva il rischio di nuove fratture vertebrali rispetto al gruppo di controllo. In donne con almeno 2 fratture vertebrali o almeno 1 frattura vertebrale, la riduzione del rischio relativo era rispettivamente del 49% e del 41% (l'incidenza di nuove fratture vertebrali con il risedronato sodico era rispettivamente del 18,1% e dell'11,3%, con il placebo del 29,0% e del 16,3%). L'effetto del trattamento è stato osservato già al termine del primo anno di trattamento. I benefici sono stati dimostrati anche in donne con fratture multiple al basale. Il risedronato sodico 5 mg al giorno riduceva anche la perdita di statura annua rispetto al gruppo di controllo.

Due ulteriori studi controllati con placebo hanno coinvolto donne in post-menopausa di età superiore ai 70 anni con o senza fratture vertebrali al basale. Sono state arruolate donne di 70-79 anni con punteggio T della BMD del collo del femore di <-3 SD (scala di riferimento del produttore, cioè -2,5 SD utilizzando NHANES III) e almeno un fattore di rischio aggiuntivo. Le donne con più di 80 anni potevano venire arruolate sulla base di almeno un fattore di rischio non scheletrico per la frattura dell'anca o di ridotta densità minerale ossea al collo del femore. La significatività statistica dell'efficacia del risedronato sodico rispetto al placebo viene raggiunta solo quando si raggruppano i due gruppi di trattamento con 2,5 mg e 5 mg. I risultati seguenti si basano soltanto su un'analisi *a posteriori* di sottogruppi definiti mediante la pratica clinica e l'attuale definizione dell'osteoporosi:

nel sottogruppo di pazienti con punteggio T della BMD del collo del femore di $<-2,5$ SD (NHANES III) e almeno una frattura vertebrale al basale, il risedronato sodico somministrato per 3 anni riduceva il rischio di fratture dell'anca del 46% rispetto al gruppo di controllo (incidenza di

fratture dell'anca nei gruppi combinati di risedronato sodico 2,5 mg e 5 mg del 3,8%, del 7,4% con il placebo).

I dati suggeriscono che nelle pazienti molto anziane (>80 anni) si può osservare un livello di protezione più limitato. Ciò può essere dovuto alla maggiore importanza di fattori non scheletrici per la frattura dell'anca con l'aumentare dell'età.

In questi studi, i dati analizzati come endpoint secondario hanno indicato una diminuzione del rischio di nuove fratture vertebrali in pazienti con diminuita BMD del collo del femore senza fratture vertebrali e in pazienti con diminuita BMD del collo del femore con o senza fratture vertebrali.

Il risedronato sodico 5 mg al giorno somministrato per 3 anni ha aumentato la densità minerale ossea (BMD) (rispetto al gruppo di controllo) della colonna lombare, del collo del femore, del trocantere e del polso e ha mantenuto la densità ossea a livello del terzo mediale del radio.

In uno studio di follow-up della durata di un anno successivo a tre anni di trattamento con risedronato sodico 5 mg/ al giorno si è osservata una rapida reversibilità degli effetti di soppressione del risedronato sodico sulla velocità di turnover dell'osso.

Campioni di biopsie ossee da donne in post-menopausa trattate con risedronato sodico 5 mg al giorno per da 2 a 3 anni hanno mostrato la prevista moderata diminuzione del turnover osseo. L'osso che si formava nel corso del trattamento con il risedronato sodico presentava struttura lamellare e mineralizzazione ossea normali. Questi dati, insieme alla diminuita incidenza di fratture vertebrali di natura osteoporotica in donne con l'osteoporosi, sembrano indicare la mancanza di effetti dannosi sulla qualità dell'osso.

Rilevamenti endoscopici effettuati in un certo numero di pazienti (in gruppi sia trattati con il risedronato sodico che con placebo) affette da disturbi gastrointestinali di grado da moderato a grave non hanno evidenziato ulcere gastriche, duodenali o esofagee riconducibili al trattamento in nessuno dei due gruppi, sebbene nel gruppo con il risedronato sodico si osservassero non comunemente casi di duodenite.

Trattamento dell'osteoporosi negli uomini

Risedronato sodico 35 mg in monosomministrazione settimanale si è dimostrato efficace negli uomini con osteoporosi (di età tra i 36 e gli 84 anni) nel corso di uno studio controllato con placebo in doppio cieco della durata di 2 anni condotto in 284 pazienti (risedronato sodico 35 mg n = 191). Tutti i pazienti assumevano integratori di calcio e vitamina D.

Aumenti della BMD sono stati osservati già a 6 mesi dall'inizio del trattamento con il risedronato sodico. Dopo 2 anni di trattamento, il risedronato sodico 35 mg in monosomministrazione settimanale ha determinato un aumento medio della BMD della colonna lombare, del collo del femore, del trocantere e dell'anca totale rispetto al placebo. In questo studio non è stata dimostrata l'efficacia anti-frattura. L'effetto sull'osso (aumento della BMD e diminuzione dei marcatori 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 verso 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 i 4 e meno di 16 anni, con osteogenesi imperfetta da lieve a moderata. In questo studio, i pazienti che pesavano da 10 a 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 la conclusione dello studio di un anno, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo della BMD della colonna lombare nel gruppo trattato con risedronato rispetto a quello con placebo; tuttavia è stato riscontrato un aumento del numero di pazienti con almeno una nuova frattura vertebrale morfometrica (rilevata con raggi-x) nel gruppo trattato con risedronato rispetto a quello con placebo.

Nel corso dell'anno nel periodo in doppio cieco, la percentuale di pazienti che hanno riportato fratture cliniche è stato del 30,9% nel gruppo trattato con 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), le fratture cliniche sono state riportate dal 65,3% dei pazienti inizialmente randomizzati rispetto al gruppo placebo e del 52,9% dei pazienti inizialmente randomizzati rispetto al gruppo risedronato. Nel complesso, i risultati non supportano l'uso di risedronato sodico in pazienti pediatriche affetti da osteogenesi imperfetta da lieve a moderata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: l'assorbimento di una dose orale è relativamente rapido (t_{max} di circa 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 5 mg al giorno e fino a 50 mg una volta alla settimana). La biodisponibilità orale media della compressa è dello 0,63% e diminuisce quando il risedronato sodico viene somministrato con il cibo. La biodisponibilità è risultata simile negli uomini e nelle donne.

Distribuzione: nell'uomo, il volume di distribuzione medio allo stato stazionario è di 6,3 l/kg. Il legame con le proteine plasmatiche è del 24% circa.

Biotrasformazione: non vi è evidenza che il risedronato sodico venga metabolizzato a livello sistemico.

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

Popolazioni speciali

Anziani: non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Pazienti che fanno uso di acido acetilsalicilico/FANS: nei pazienti che assumevano regolarmente 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 il risedronato sodico era simile a quella riscontrata nei pazienti di controllo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso di studi tossicologici condotti nel ratto e nel cane sono stati osservati effetti tossici epatici dose-dipendenti con il risedronato sodico, principalmente come incremento degli enzimi

epatici con alterazioni istologiche nel ratto. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. Tossicità testicolare è comparsa nel ratto e nel cane in seguito a esposizione considerata superiore rispetto all'esposizione terapeutica nell'uomo. Casi di irritazione delle vie aeree superiori correlati alla dose sono stati frequentemente osservati nei roditori. Effetti simili sono stati segnalati con altri bifosfonati. Sono stati osservati anche effetti sul tratto respiratorio inferiore nel corso di studi a lungo termine nei roditori, sebbene l'importanza clinica di questi risultati non sia chiara. In studi di tossicità riproduttiva effettuati a esposizioni vicine a quelle cliniche, sono state osservate variazioni dell'ossificazione a livello dello sterno e/o del cranio in feti di ratti trattati con il risedronato, nonché ipocalcemia e mortalità nelle femmine gravide che hanno partorito. Non vi era alcuna evidenza di teratogenesi con 3,2 mg/kg al giorno nel ratto e 10mg/kg al giorno nel coniglio, sebbene i dati siano disponibili soltanto per un numero ristretto di conigli. La tossicità materna ha impedito la sperimentazione di dosi maggiori. Studi di genotossicità e carcinogenesi non hanno evidenziato alcun rischio particolare per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gli eccipienti sono:

Nucleo della compressa:

lattosio monoidrato
cellulosa microcristallina
crospovidone tipo A
silice colloidale anidra
magnesio stearato.

Rivestimento:

Opadry arancione 20C53825
ipromellosa 6 cp (E464)
titanio diossido (E171)
macrogol/polietilenglicole 400
idrossipropil cellulosa (E463)
ipromellosa 15 cp (E464)
macrogol/ polietilenglicole 800
ferro ossido giallo (E172)
ferro ossido rosso (E172)
silice colloidale anidra (E551).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Il medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PA/ALU/PVC rivestito e saldato con uno strato di lacca.

Blister in confezioni da 1, 2, 4, 10, 12 o 16 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ranbaxy Italia S.p.A. – Piazza Filippo Meda, 3 – 20121 Milano

8. NUMERO/I DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Risedronato Ranbaxy 35 mg compresse rivestite con film – 1 compressa AIC n. 039806017

Risedronato Ranbaxy 35 mg compresse rivestite con film – 2 compresse AIC n. 039806029

Risedronato Ranbaxy 35 mg compresse rivestite con film – 4 compresse AIC n. 039806031

Risedronato Ranbaxy 35 mg compresse rivestite con film – 10 compresse AIC n. 039806043

Risedronato Ranbaxy 35 mg compresse rivestite con film – 12 compresse AIC n. 039806056

Risedronato Ranbaxy 35 mg compresse rivestite con film – 16 compresse AIC n. 039806068

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO