

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Risedronato Actavis 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetto noto:

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 156,30 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film rotonde, biconvesse, dal diametro di 8,5 mm, di colore giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tattamento dell'osteoporosi postmenopausale per ridurre il rischio di fratture vertebrali.
Tattamento dell'osteoporosi postmenopausale conclamata per ridurre il rischio di fratture all'anca. Prevenzione dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa con un aumento del rischio di osteoporosi (vedere paragrafo 5.1).

Mantenere o aumentare la massa ossea in donne in postmenopausa sottoposte a trattamento sistemico con corticosteroidi a lungo termine (oltre 3 mesi) a dosi $\geq 7,5$ mg/die di prednisone o equivalente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose giornaliera raccomandata negli adulti è pari ad una compressa da 5 mg per via orale. L'assorbimento di Risedronato Actavis è influenzato dall'assunzione di cibo e pertanto, per assicurarne un assorbimento adeguato, i pazienti devono assumere Risedronato Actavis:

- Prima della colazione: Almeno 30 minuti prima della prima assunzione di cibo, di altri medicinali o di bevande del giorno (fatta eccezione per l'acqua liscia).

Nel caso particolare in cui prima di colazione non sia pratico assumere la dose, è possibile assumere Risedronato Actavis tra i pasti o la sera alla stessa ora ogni giorno, rispettando

rigorosamente le istruzioni riportate qui di seguito, al fine di garantire che Risedronato Actavis venga assunto a stomaco vuoto:

- Tra i pasti: Risedronato Actavis deve essere assunto almeno 2 ore prima e almeno 2 ore dopo qualsiasi altro alimento, farmaco o bevanda (eccetto l'acqua liscia).
- La sera: Risedronato Actavis deve essere assunto almeno 2 ore dopo l'ultima assunzione di alimento, farmaco o bevanda (eccetto l'acqua liscia) della giornata. Risedronato Actavis deve essere assunto almeno 30 minuti prima di andare a letto.

Qualora ci si dimentichi occasionalmente di una dose, è possibile assumere Risedronato Actavis prima di colazione, tra i pasti o la sera, secondo le istruzioni di cui sopra.

La compressa deve essere deglutita intera e non sciolta o masticata. Per favorire il transito della compressa nello stomaco assumere Risedronato Actavis con un bicchiere di acqua liscia (≥ 120 ml) mantenendo il busto in 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 presa in considerazione in caso di apporto dietetico inadeguato.

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 di Risedronato Actavis, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

Popolazioni speciali:

Anziani: Non è necessaria alcuna correzione del dosaggio in quanto la biodisponibilità, la distribuzione e l'eliminazione nei soggetti anziani (>60 anni d'età) si sono rivelate simili a quelle nei soggetti più giovani.

Compromissione della funzionalità renale: Non sono richieste correzioni del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata. L'assunzione di risedronato sodico è controindicata in pazienti con compromissione renale grave (*clearance* della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Popolazione pediatrica: L'uso di risedronato sodico non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni d'età a causa dell'insufficienza di dati sull'efficacia e sulla sicurezza (vedere anche paragrafo 5.1).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).
- Gravidanza e allattamento.
- Grave compromissione della funzione renale (*clearance* della creatinina <30ml/min).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Cibo, bevande (fatta eccezione 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 al risedronato sodico (vedere paragrafo 4.5).

Per ottenere l'efficacia desiderata, è necessario attenersi strettamente alle istruzioni sul dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

L'efficacia dei bifosfonati nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale è correlata alla presenza di una ridotta densità minerale ossea (T-score della DMO dell'anca o della colonna lombare $< -2,5$ SD) e/o prevalenza di fratture.

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

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

I bifosfonati sono stati associati ad esofagiti, gastriti e ulcere esofagee e ulcere gastroduodenali. Pertanto, deve essere usata prudenza:

- Nei pazienti con anamnesi positiva per disturbi all'esofago che provocano un ritardo del transito o nello svuotamento esofageo, ad es. restringimento o acalasia.
- Nei pazienti incapaci di mantenere il busto eretto per almeno 30 minuti dopo l'assunzione della compressa.
- Se il risedronato sodico viene somministrato a pazienti con disturbi, in corso o di recente insorgenza, a carico dell'esofago o dell'apparato gastrointestinale superiore (incluso l'esofago di Barrett).

I medici devono sottolineare ai pazienti l'importanza di prestare attenzione alle istruzioni sulla somministrazione e di 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 bruciori di stomaco, devono rivolgersi tempestivamente ad un medico.

L'ipocalcemia deve essere trattata prima dell'inizio della terapia con risedronato sodico. È inoltre necessario correggere altri disturbi delle ossa e del metabolismo minerale (quali disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D), quando si inizia la terapia con risedronato sodico.

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

Prima di iniziare il trattamento con i bifosfonati 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 sviluppano osteonecrosi della mandibola e/o mascella 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 che indichino che l'interruzione del trattamento con i bifosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola e/o 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 spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato a evidenze diagnostiche per immagini di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. E' stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bisfosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale. Durante il trattamento con bisfosfonati i pazienti devono essere informati di segnalare qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e qualsiasi paziente che manifesti tali sintomi deve essere valutato per la presenza di un'incompleta frattura del femore.

Questo medicinale contiene lattosio. Non deve essere somministrato nei pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza della Lapp lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Qualora ritenuto opportuno, il risedronato sodico può essere assunto in concomitanza con terapia estrogenica sostitutiva.

L'assunzione concomitante di medicinali contenenti cationi polivalenti (per 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 P450 ed ha un basso legame con le proteine.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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. Il risedronato sodico non deve essere somministrato in gravidanza.

Allattamento

Studi condotti su animali indicano che una piccola quantità di risedronato sodico è escreta nel latte materno. Risedronato sodico non deve essere somministrato in donne che allattano al seno.

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

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di 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 maggior parte degli effetti indesiderati riscontrati nel corso degli studi clinici è stata di grado da lieve a moderato e di solito non ha richiesto la sospensione della terapia.

Gli effetti indesiderati verificatisi durante gli studi clinici di fase III nelle donne con osteoporosi postmenopausale trattate fino a 36 mesi con risedronato sodico con un dosaggio di 5 mg/die (n=5020) o con placebo (n=5048), e considerati possibilmente o probabilmente correlati al risedronato sodico, sono elencati qui di seguito utilizzando la seguente convenzione (l'incidenza verso placebo è indicata tra parentesi):

Molto comune ($\geq 1/10$),

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),

Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$),

Molto raro ($< 1/10.000$),

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema nervoso

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

Patologie dell'occhio

Non comune: Irite*.

Patologie gastrointestinali

Comune: Stipsi (5,0% vs. 4,8%), dispepsia (4,5% vs. 4,1%), nausea (4,3% vs. 4,0%), dolori addominali (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%), restringimento esofageo ($< 0,1\%$ vs. 0,0%).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

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

Esami diagnostici

Raro: Anomalie nei test di funzionalità epatica*

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

* Non è stata segnalata 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.

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

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: Reazione anafilattica.

Patologie dell'occhio

Non nota: Irite, uveite.

Patologie epatobiliari

Non nota: Gravi disturbi epatici. Nella maggior parte dei casi riportati i pazienti erano in trattamento anche con altri medicinali che notoriamente inducono patologie epatiche.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota: Ipersensibilità e reazioni cutanee, incluso angioedema, eruzione cutanea generalizzata, orticaria, reazioni cutanee bollose e vasculite leucocitoclastica, alcune gravi, compresi casi isolati di Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica.
Perdita di capelli.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

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

Non nota: Osteonecrosi della mandibola e/o mascella.

4.9 Sovradosaggio

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

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Bifosfonati, Codice ATC: M05 BA07

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. Sono state osservate diminuzioni degli indici biochimici del turnover osseo entro 1 mese, che hanno raggiunto il livello massimo entro 3-6 mesi.

Trattamento e prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale

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

Il programma clinico ha studiato l'effetto 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 coinvolto donne in postmenopausa d'età inferiore agli 85 anni con fratture vertebrali al basale. Il risedronato sodico 5 mg al giorno somministrato per 3 anni ha determinato la riduzione del rischio di nuove fratture vertebrali rispetto al gruppo di controllo. In donne con almeno 2 fratture vertebrali o 1 frattura vertebrale, la riduzione del rischio relativo di nuove fratture è stata rispettivamente del 49% e del 41% (l'incidenza di nuove fratture vertebrali con risedronato sodico è stata rispettivamente del 18,1% e dell'11,3%, mentre con placebo rispettivamente del 29,0% e del 16,3%). L'effetto del trattamento è stato osservato già dalla fine del primo anno di trattamento. I benefici sono stati dimostrati anche in donne con fratture multiple al basale. La somministrazione di risedronato sodico 5 mg al giorno ha ridotto la perdita della statura annua rispetto al gruppo di controllo.
- Due ulteriori studi controllati verso placebo hanno reclutato donne in postmenopausa d'età superiore ai 70 anni con o senza fratture vertebrali al basale. Sono state reclutate 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 ≥ 80 anni potevano essere reclutate 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 definiti dalla pratica clinica e dall'attuale definizione di osteoporosi:
 - In un sottogruppo di pazienti con il T-score della DMO del collo del femore $\leq -2,5$ DS (NHANES III) e con almeno una frattura vertebrale al basale, il risedronato sodico somministrato per tre anni ha ridotto il rischio di frattura dell'anca nel 46% dei casi rispetto al gruppo di controllo (l'incidenza delle fratture d'anca nei gruppi trattati con risedronato sodico 2,5 e 5 mg è stata del 3,8%, con placebo del 7,4%).
 - I dati suggeriscono che una più limitata protezione può manifestarsi in pazienti più anziani (≥ 80 anni). Questo può essere conseguenza dell'accresciuta importanza dei fattori di rischio non scheletrici per la frattura dell'anca con l'aumento d'età. In questi studi, i dati analizzati come *endpoint* secondari hanno messo in evidenza un minor 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 per 3 anni aumenta la densità minerale ossea (DMO) rispetto al gruppo di controllo, della colonna lombare, del collo del femore, del trocantere e del polso e ha impedito la perdita ossea a livello del terzo mediale del radio.
- In uno studio di follow-up della durata di un anno dopo tre anni di trattamento con risedronato sodico 5 mg al giorno si è osservata una rapida reversibilità degli effetti soppressivi del risedronato sodico sulla velocità di turnover dell'osso.
- In donne in postmenopausa che assumevano estrogeni, 5 mg di risedronato sodico al giorno hanno aumentato la densità minerale ossea (DMO) del collo del femore e a livello del terzo distale del radio, rispetto agli estrogeni da soli.
- Campioni di biopsie ossee effettuate su donne in postmenopausa, trattate con risedronato sodico 5 mg al giorno per 2-3 anni hanno confermato una prevista moderata

diminuzione del turnover osseo. Il tessuto osseo formatosi durante il trattamento con risedronato sodico ha mostrato una struttura lamellare e un tasso di mineralizzazione ossea normali. Questi dati insieme alla diminuita incidenza di fratture di natura osteoporotica, correlata a fratture vertebrali nelle donne con osteoporosi, sembra indicare l'assenza di effetti dannosi sulla qualità dell'osso.

- Rilevamenti endoscopici effettuati su un certo numero di pazienti, sia in terapia con sodio risedronato sia appartenenti al gruppo di controllo, affetti da vari disturbi gastrointestinali di entità da moderata a grave, non hanno evidenziato ulcere gastriche, duodenali o esofagee correlabili al trattamento in entrambi i gruppi, sebbene nel gruppo trattato con risedronato sodico siano stati osservati non comunemente casi di duodenite.
- In uno studio che confrontava l'assunzione prima di colazione ed in altri momenti del giorno in donne con osteoporosi postmenopausale, gli aumenti di DMO della colonna lombare sono risultati essere statisticamente maggiori per l'assunzione prima di colazione.

In donne osteopeniche in postmenopausa, il risedronato sodico ha dimostrato di essere superiore al placebo nell'aumentare la DMO della colonna spinale a 12 e a 24 mesi.

Osteoporosi indotta da corticosteroidi

Il programma clinico ha incluso pazienti che avevano iniziato una terapia con corticosteroidi ($\geq 7,5$ mg/die prednisone o equivalente) nei precedenti tre mesi o pazienti che assumevano corticosteroidi da oltre sei mesi. I risultati di questi studi hanno dimostrato che:

- Il risedronato sodico somministrato al dosaggio di 5 mg al giorno per un anno mantiene o aumenta la densità minerale ossea (DMO) relativamente al controllo di colonna lombare, collo del femore e trocantere.
- Il risedronato sodico somministrato al dosaggio di 5 mg al giorno riduce l'incidenza di fratture vertebrali, monitorate per la sicurezza, relative al controllo ad un anno in studi cumulativi.
- L'esame istologico delle biopsie ossee di pazienti che assumono corticosteroidi e risedronato sodico al dosaggio di 5 mg al giorno non evidenziano segni di disturbi del processo di mineralizzazione.

Popolazione pediatrica:

La sicurezza ed efficacia del risedronato sodico è stata oggetto di indagine in uno studio della durata di 3 anni (studio randomizzato, doppio cieco, controllato mediante placebo, multicentrico, a gruppi paralleli della durata di 1 anno seguito dal trattamento di uno studio in aperto della durata di 2 anni) condotto su pazienti pediatriche di età compresa tra 4 anni a meno di 16 anni con osteogenesi imperfetta lieve o moderata. In questo studio, i pazienti con peso di 10-30 Kg hanno assunto 2.5mg di risedronato al giorno e i pazienti con peso maggiore di 30 Kg hanno ricevuto 5 mg di risedronato al giorno.

Al termine di una fase in doppio cieco, controllata mediante placebo, randomizzata della durata di un anno, è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo della DMO della colonna lombare nel gruppo trattato con risedronato rispetto al gruppo trattato con placebo; tuttavia, nel gruppo trattato con risedronato è stato riscontrato un aumento del numero di pazienti con almeno una nuova frattura vertebrale morfometrica (identificata mediante raggi x) rispetto al gruppo trattato con placebo.

Durante il primo anno nel periodo in doppio cieco, la percentuale di pazienti che hanno riportato fratture cliniche era del 30.9 % nel gruppo di pazienti che assumevano risedronato e il 49% nel gruppo del placebo. Nel periodo dello studio in aperto quando tutti i pazienti hanno ricevuto risedronato (dal 12° mese al 36° mese) le fratture cliniche sono state riportate dal

65.3 % dei pazienti che erano inizialmente randomizzati nel gruppo placebo e dal 52.9 % dei pazienti inizialmente randomizzati nel gruppo del risedronato.

Nel complesso, i risultati sono insufficienti per supportare l'impiego di risedronato sodico nei pazienti pediatrici con osteogenesi imperfetta lieve o moderata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: L'assorbimento in seguito alla assunzione orale è relativamente rapido ($t_{max} \sim 1$ ora) ed è indipendente dalla dose nell'ambito delle dosi studiate (da 2,5 a 30 mg). La biodisponibilità orale della compressa è mediamente dello 0,63% e diminuisce quando il risedronato sodico viene assunto con il cibo. La biodisponibilità è risultata simile negli uomini e nelle donne.

Distribuzione: Il volume di distribuzione medio allo *steady state* nell'essere umano è di 6,3 l/kg. Il legame con le proteine plasmatiche è di circa il 24%.

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

Eliminazione: Circa la metà della dose assorbita viene eliminata attraverso le urine nell'arco di 24 ore, mentre l'85% di una dose somministrata per via endovenosa viene eliminata nelle urine dopo 28 giorni. La *clearance* renale media è pari a 105 ml/min e la *clearance* totale media è pari a 122 ml/min: la differenza è probabilmente attribuibile alla *clearance* dovuta all'assorbimento sull'osso. La *clearance* renale non è dipendente dalla concentrazione ed esiste una relazione lineare tra la *clearance* renale e la *clearance* della creatinina.

Il risedronato sodico non assorbito viene eliminato immutato attraverso le feci. Dopo la somministrazione orale la curva concentrazione-tempo mostra tre fasi di eliminazione con una emivita terminale di 480 ore.

Popolazioni di pazienti particolari

Anziani: Non sono necessarie correzioni della dose.

Pazienti trattati con acido acetilsalicilico/FANS: 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 è risultata simile a quella nel 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 dose-dipendenti del risedronato sodico, 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 è stata frequentemente notata la comparsa di irritazione dose-dipendente alle vie aeree superiori. Effetti simili sono stati segnalati con altri bifosfonati. Si sono osservati anche effetti sul tratto respiratorio inferiore 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 solo su un numero limitato di conigli. La tossicità materna ha impedito lo studio di dosi maggiori. Gli studi sulla genotossicità e sulla carcinogenesi non hanno mostrato alcun rischio particolare per l'essere umano.

6. CARATTERISTICHE FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Magnesio stearato
Crospovidone
Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina

Rivestimento con film:

Ipromellosa (E464)
Silice colloidale anidra
Idrossipropilcellulosa (E463)
Macrogol 400
Macrogol 8000
Titanio diossido(E171)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del recipiente

Blister in Al/PVC e contenitori per compresse (HDPE) chiusi con un tappo in plastica sigillato (LDPE) con desiccante.

Confezioni:

Blister: 7, 14, 28, 56 e 84 compresse rivestite con film.
Contenitori per compresse: 30 e 100 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

ACTAVIS Group PTC ehf – Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður (Islanda)

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

040526016 - " 5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 7 COMPRESSE IN BLISTER
AL/PVC/

040526028 - " 5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 14 COMPRESSE IN BLISTER
AL/PVC/

040526030 - " 5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 28 COMPRESSE IN BLISTER
AL/PVC/

040526042 - " 5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 56 COMPRESSE IN BLISTER
AL/PVC/

040526055 - " 5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 84 COMPRESSE IN BLISTER
AL/PVC/

040526067 - " 5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 30 COMPRESSE IN
CONTENITORE HDPE

040526079 - " 5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 100 COMPRESSE IN
CONTENITORE HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Determinazione n. 2498/2011 del 20/07/2011 – G.U. N. 184 del 09/08/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Risedronato Actavis 30 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg risedronato sodico (amorfo), equivalenti a 27,84 mg di acido risedronico.

Eccipiente con effetto noto:

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 131,3 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film rotonde, biconvesse, dal diametro di 8,5 mm, di colore bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della malattia di Paget delle ossa.

4.2 Posologia e metodi di somministrazione

La dose giornaliera raccomandata negli adulti è pari ad una compressa da 30 mg per via orale per 2 mesi. Se viene considerato necessario un nuovo trattamento (a distanza di almeno due mesi dopo il trattamento), è possibile somministrare un nuovo trattamento con la stessa dose e della stessa durata. L'assorbimento di Risedronato Actavis è influenzato dall'assunzione di cibo e pertanto, per assicurarne un assorbimento adeguato, i pazienti devono assumere Risedronato Actavis:

- Prima della colazione: Almeno 30 minuti prima della prima assunzione di cibo, di altri medicinali o di bevande del giorno (fatta eccezione per l'acqua liscia).

Nel caso particolare in cui prima di colazione non sia pratico assumere la dose, è possibile assumere Risedronato Actavis tra i pasti o la sera alla stessa ora ogni giorno, rispettando rigorosamente le istruzioni riportate qui di seguito, al fine di garantire che Risedronato Actavis venga assunto a stomaco vuoto:

- Tra i pasti: Risedronato Actavis deve essere assunto almeno 2 ore prima e almeno 2 ore dopo qualsiasi altro alimento, farmaco o bevanda (eccetto l'acqua liscia).

- La sera: Risedronato Actavis deve essere assunto almeno 2 dopo l'ultima assunzione di alimento, farmaco o bevanda (eccetto l'acqua liscia) della giornata. Risedronato Actavis deve essere assunto almeno 30 minuti prima di andare a letto.

Qualora ci si dimentichi occasionalmente di una dose, è possibile assumere Risedronato Actavis prima di colazione, tra i pasti o la sera, secondo le istruzioni di cui sopra.

La compressa deve essere deglutita intera e non sciolta o masticata. Per favorire il transito della compressa nello stomaco assumere Risedronato Actavis con un bicchiere di acqua liscia (≥ 120 ml) mantenendo il busto in posizione eretta. I pazienti non devono coricarsi per 30 minuti dopo aver ingerito la compressa (vedere paragrafo 4.4).

È opportuno che il medico prenda in considerazione la somministrazione di un'integrazione di calcio e vitamina D qualora l'assunzione nella dieta sia inadeguata, particolarmente in considerazione del fatto che il turnover osseo nella malattia di Paget subisce un notevole aumento.

Popolazioni speciali:

Anziani: Non è necessaria alcuna correzione del dosaggio in quanto la biodisponibilità, la distribuzione e l'eliminazione nei soggetti anziani (>60 anni d'età) si sono rivelate simili a quelle nei soggetti più giovani.

Compromissione della funzionalità renale: Non sono richieste correzioni del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata. L'assunzione di risedronato sodico è controindicata in pazienti con compromissione renale grave (*clearance* della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Popolazione pediatrica: L'uso di risedronato sodico non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni d'età a causa dell'insufficienza di dati sull'efficacia e sulla sicurezza (vedere anche paragrafo 5.1).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).
- Gravidanza e allattamento.
- Grave compromissione della funzione renale (*clearance* della creatinina <30ml/min).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Cibo, bevande (fatta eccezione 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 al risedronato sodico (vedere paragrafo 4.5). Per raggiungere l'efficacia desiderata, è necessario attenersi strettamente alle istruzioni sul dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

I bifosfonati sono stati associati ad esofagiti, gastriti e ulcere esofagee e ulcere gastroduodenali. Pertanto, deve essere usata prudenza:

- Nei pazienti con anamnesi positiva per disturbi all'esofago che provocano un ritardo del transito o nello svuotamento esofageo, ad es. restringimento o acalasia.

- Nei pazienti incapaci di mantenere il busto eretto per almeno 30 minuti dopo l'assunzione della compressa.
- Se il risedronato sodico viene somministrato a pazienti con disturbi, in corso o di recente insorgenza, a carico dell'esofago o dell'apparato gastrointestinale superiore (incluso l'esofago di Barrett).

I medici devono sottolineare ai pazienti l'importanza di prestare attenzione alle istruzioni sulla somministrazione e di 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 bruciori di stomaco, devono rivolgersi tempestivamente ad un medico.

L'ipocalcemia deve essere trattata prima dell'inizio della terapia con risedronato sodico. È inoltre necessario correggere altri disturbi delle ossa e del metabolismo minerale (quali disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D), quando si inizia la terapia con risedronato sodico.

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

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

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

Questo medicinale contiene lattosio. Non deve essere somministrato nei pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza della Lapp lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

L'assunzione concomitante di medicinali contenenti cationi polivalenti (per 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 P450 ed ha un basso legame con le proteine.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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. Il risedronato sodico non deve essere somministrato in gravidanza

Allattamento

Studi condotti su animali indicano che una piccola quantità di risedronato sodico è escreta nel latte materno

Il risedronato sodico non deve essere somministrato in donne che allattano al seno.

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

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di 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 maggior parte degli effetti indesiderati riscontrati nel corso degli studi clinici è stata di grado da lieve a moderato e di solito non ha richiesto la sospensione della terapia.

Gli effetti indesiderati verificatisi durante gli studi clinici di fase III nelle donne con osteoporosi postmenopausale trattate fino a 36 mesi con risedronato sodico con un dosaggio di risedronato sodico di 5 mg/die (n=5020) o con placebo (n=5048), e considerati possibilmente o probabilmente correlati al risedronato sodico, sono elencati qui di seguito utilizzando la seguente convenzione (l'incidenza verso placebo è indicata tra parentesi):

Molto comune ($\geq 1/10$),

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),

Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$),

Molto raro ($< 1/10.000$),

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema nervoso

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

Patologie dell'occhio

Non comune: Irite*.

Patologie gastrointestinali

Comune: Stipsi (5,0% vs. 4,8%), dispepsia (4,5% vs. 4,1%), nausea (4,3% vs. 4,0%), dolori addominali (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%), restringimento esofageo (<0,1% vs. 0,0%).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

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

Esami diagnostici

Raro: Anomalie nei test di funzionalità epatica*

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

* Non è stata segnalata 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 clinico in fase III sulla malattia di Paget che paragonava risedronato ed etidronato (61 pazienti in ogni gruppo), sono stati segnalati i seguenti ulteriori eventi avversi che gli sperimentatori ritenevano possibilmente o probabilmente attribuibili al farmaco (incidenza maggiore per risedronato che per etidronato): artralgia (9,8% vs. 8,2%), ambliopia, apnea, bronchite, colite, lesione corneale, crampi alle gambe, capogiri, secchezza degli occhi, sindrome influenzale, ipocalcemia, miastenia, neoplasma, nicturia, edema periferico, dolore osseo, dolore toracico, sinusite, tinnito e perdita di peso (tutti 1,6% vs. 0,0%).

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

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: Reazione anafilattica.

Patologie dell'occhio

Non nota: Irite, uveite.

Patologie epatobiliari

Non nota: Gravi disturbi epatici. Nella maggior parte dei casi riportati i pazienti erano in trattamento anche con altri medicinali che notoriamente inducono patologie epatiche.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota: Ipersensibilità e reazioni cutanee, incluso angiodema, eruzione cutanea generalizzata, orticaria, reazioni cutanee bollose e vasculite leucocitoclastica, alcune gravi, compresi casi isolati di Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica.
Perdita di capelli.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

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

Non nota: Osteonecrosi della mandibola e/o mascella.

4.9 Sovradosaggio

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

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Bifosfonati, Codice ATC: M05 BA07

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.

Malattia di Paget delle ossa: Nel programma clinico Risedronato Actavis è stato studiato in pazienti con la malattia di Paget. In seguito a trattamento con Risedronato Actavis 30 mg/die per 2 mesi, è stato rilevato quanto segue:

- fosfatasi alcalina sierica normalizzata nel 77% dei pazienti rispetto all'11% del gruppo di controllo (etidronato 400 mg/die per 6 mesi). Si sono osservate riduzioni significative nell'idrossiprolina/creatinina urinaria e nella deossipiridinolina/creatinina urinaria.
- radiografie effettuate alla visita basale e a distanza di 6 mesi hanno dimostrato una diminuzione della portata delle lesioni osteolitiche sia nello scheletro appendicolare che in quello assiale. Non si sono rilevate nuove fratture.

La risposta osservata è risultata essere simile nei pazienti con malattia di Paget a prescindere dal fatto che precedentemente avessero ricevuto altri trattamenti per la malattia in questione o dalla gravità della malattia stessa.

Il 53% dei pazienti seguiti per 18 mesi a partire dall'inizio di un singolo ciclo di 2 mesi di Risedronato Actavis è rimasto in remissione biochimica.

In uno studio che confrontava l'assunzione prima di colazione ed in altri momenti del giorno in donne con osteoporosi postmenopausale, gli aumenti di DMO della colonna lombare sono risultati essere statisticamente maggiori per l'assunzione prima di colazione.

Popolazione pediatrica:

La sicurezza ed efficacia del risedronato sodico è stata oggetto di indagine in uno studio della durata di 3 anni (studio randomizzato, doppio cieco, controllato mediante placebo, multicentrico, a gruppi paralleli della durata di 1 anno seguito dal trattamento di uno studio in aperto della durata di 2 anni) condotto su pazienti pediatriche di età compresa tra 4 anni a meno di 16 anni con osteogenesi imperfetta lieve o moderata. In questo studio, i pazienti del peso di 10-30 Kg hanno assunto 2.5mg di risedronato al giorno e i pazienti con peso maggiore di 30 Kg hanno ricevuto 5 mg di risedronato al giorno.

Al termine di una fase in doppio cieco, controllata mediante placebo, randomizzata della durata di un anno, è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo della DMO della colonna lombare nel gruppo trattato con risedronato rispetto al gruppo trattato con placebo; tuttavia, nel gruppo trattato con risedronato è stato riscontrato un aumento del numero di pazienti con almeno una nuova frattura vertebrale morfometrica (identificata mediante raggi x) rispetto al gruppo trattato con placebo.

Durante il primo anno nel periodo doppio cieco, la percentuale di pazienti che hanno riportato fratture cliniche era del 30.9 % nel gruppo di pazienti che assumevano risedronato e il 49% nel gruppo del placebo. Nel periodo dello studio in aperto quando tutti i pazienti hanno ricevuto risedronato (dal 12° mese al 36° mese) le fratture cliniche sono state riportate dal 65.3 % dei pazienti che erano inizialmente randomizzati nel gruppo placebo e dal 52.9 % dei pazienti inizialmente randomizzati nel gruppo del risedronato.

Nel complesso, i risultati sono insufficienti per supportare l'impiego di risedronato sodico nei pazienti pediatriche con osteogenesi imperfetta lieve o moderata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: L'assorbimento in seguito alla assunzione orale è relativamente rapido ($t_{max} \sim 1$ ora) ed è indipendente dalla dose nell'ambito delle dosi studiate (da 2,5 a 30 mg). La biodisponibilità orale della compressa è mediamente dello 0,63% e diminuisce quando il risedronato sodico viene assunto con il cibo. La biodisponibilità è risultata simile negli uomini e nelle donne.

Distribuzione: Il volume di distribuzione medio allo *steady state* nell'essere umano è di 6,3 l/kg. Il legame con le proteine plasmatiche è di circa il 24%.

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

Eliminazione: Circa la metà della dose assorbita viene eliminata attraverso le urine nell'arco di 24 ore, mentre l'85% di una dose somministrata per via endovenosa viene eliminata nelle urine dopo 28 giorni. La *clearance* renale media è pari a 105 ml/min e la *clearance* totale media è pari a 122 ml/min: la differenza è probabilmente attribuibile alla *clearance* dovuta all'assorbimento sull'osso. La *clearance* renale non è dipendente dalla concentrazione ed esiste una relazione lineare tra la *clearance* renale e la *clearance* della creatinina.

Il risedronato sodico non assorbito viene eliminato immutato attraverso le feci. Dopo la somministrazione orale la curva concentrazione-tempo mostra tre fasi di eliminazione con una emivita terminale di 480 ore.

Popolazioni di pazienti particolari

Anziani: Non sono necessarie correzioni del dosaggio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso degli studi tossicologici condotti sui ratti e sui cani, sono stati osservati effetti epatotossici dose-dipendenti del risedronato sodico, 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 è stata frequentemente notata la comparsa di irritazione dose-dipendente alle vie aeree superiori. Effetti simili sono stati segnalati con altri bifosfonati. Si sono osservati anche effetti sul tratto respiratorio inferiore 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 solo su un numero limitato di conigli. La tossicità materna ha impedito lo studio di dosi maggiori. Gli studi sulla genotossicità e sulla carcinogenesi non hanno mostrato alcun rischio particolare per l'essere umano.

6. CARATTERISTICHE FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Magnesio stearato

Crospovidone

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Rivestimento con film:

Ipromellosa (E464)

Silice colloidale anidra

Idrossipropilcellulosa (E463)

Macrogol 400

Macrogol 8000

Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.6 Natura e contenuto del recipiente

Blister in Al/PVC e contenitori per compresse (HDPE) chiusi con un tappo in plastica sigillato (LDPE) con desiccante.

Confezioni:

Blister: 7, 14, 28, 56 e 84 compresse rivestite con film.

Contenitori per compresse: 30 e 100 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

ACTAVIS Group PTC ehf – Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður (Islanda)

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

040526081 - " 30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 30 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE

040526093 - " 30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 100 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE

040526105 - " 30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 7 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC

040526117 - " 30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC

040526129 - " 30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC

040526131 - " 30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC

040526143 - " 30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 84 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Determinazione n. 2498/2011 del 20/07/2011 – G.U. N. 184 del 09/08/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Risedronato Actavis 35 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 35 mg risedronato sodico (amorfo), equivalente a 32,48 mg di acido risedronico.

Eccipiente con effetto noto:

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 153,18 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film rotonde, biconvesse, dal diametro di 9 mm, di colore arancio.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Tattamento 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 da assumere per via orale una volta a settimana. La compressa deve essere assunta nello stesso giorno di ogni settimana. L'assorbimento di risedronato sodico è influenzato dall'assunzione di cibo e pertanto, per assicurarne un assorbimento adeguato, i pazienti devono assumere Risedronato Actavis 35 mg:

- Prima della colazione: Almeno 30 minuti prima della prima assunzione di cibo, di altri medicinali o di bevande del giorno (fatta eccezione per l'acqua liscia).

I pazienti devono essere informati che, nel caso in cui dimentichino di assumere una compressa di Risedronato Actavis 35 mg, devono prenderla nel giorno stesso in cui se ne 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 nello stesso giorno.

La compressa deve essere deglutita intera e non sciolta o masticata. Per favorire il transito della compressa nello stomaco assumere Risedronato Actavis con un bicchiere di acqua liscia (≥ 120 ml) mantenendo il busto in posizione eretta. I pazienti non devono coricarsi per 30 minuti dopo aver assunto la compressa (vedere paragrafo 4.4).

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

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 di Risedronato Actavis, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

Popolazioni speciali:

Anziani: Non è necessaria alcuna correzione del dosaggio in quanto la biodisponibilità, la distribuzione e l'eliminazione nei soggetti anziani (>60 anni d'età) si sono rivelate simili a quelle nei soggetti più giovani.

Questo è stato dimostrato anche in pazienti molto anziani, ovvero di 75 anni ed oltre nella popolazione femminile in postmenopausa.

Compromissione della funzionalità renale: Non sono richieste correzioni del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata. L'assunzione di risedronato sodico è controindicata in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Popolazione pediatrica: L'uso di risedronato sodico non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni d'età a causa dell'insufficienza di dati sull'efficacia e sulla sicurezza (vedere anche paragrafo 5.1).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).
- Gravidanza e allattamento.
- Grave compromissione della funzione renale (clearance della creatinina <30 ml/min)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

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

I bisfosfonati sono stati associati ad esofagiti, gastriti e ulcere esofagee e ulcere gastroduodenali. Pertanto, deve essere usata prudenza:

- Nei pazienti con anamnesi positiva per disturbi all'esofago che provocano un ritardo del transito o nello svuotamento esofageo, ad es. restringimento o acalasia.
- Nei pazienti incapaci di mantenere il busto eretto per almeno 30 minuti dopo l'assunzione della compressa.
- Se il risedronato sodico viene somministrato a pazienti con disturbi, in corso o di recente insorgenza, a carico dell'esofago o dell'apparato gastrointestinale superiore (incluso l'esofago 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 nella deglutizione, dolore retrosternale o comparsa/peggioramento di bruciori di stomaco, devono rivolgersi tempestivamente ad un medico.

L'ipocalcemia deve essere trattata prima dell'inizio della terapia con risedronato sodico. È inoltre necessario correggere altri disturbi delle ossa e del metabolismo minerale (quali disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D), quando si inizia la terapia con risedronato sodico.

L'osteonecrosi della mandibola e/o mascella, generalmente associata ad estrazione dentale e/o ad infezione locale (osteomielite inclusa) è stata segnalata 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 e/o mascella è stata segnalata anche 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 sviluppano osteonecrosi della mandibola e/o 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 che indichino che l'interruzione del trattamento con i bisfosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola e/o 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 spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato a evidenze diagnostiche per immagini di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. E' stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bisfosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale. Durante il trattamento con bisfosfonati i pazienti devono essere informati di segnalare qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e qualsiasi paziente che manifesti tali sintomi deve essere valutato per la presenza di un'incompleta frattura del femore.

Questo medicinale contiene lattosio. Non deve essere somministrato nei pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza della Lapp lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi ufficiali sulle interazioni con altri trattamenti, tuttavia negli studi clinici non si sono osservate interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali. Negli studi di Fase III sul risedronato sodico a dosaggio giornaliero nel trattamento dell'osteoporosi, rispettivamente il 33% e il 45% delle pazienti hanno assunto acido acetilsalicilico o altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Nello studio di Fase III con il dosaggio settimanale nelle donne in postmenopausa, rispettivamente il 57% ed il 40% delle pazienti hanno assunto acido acetilsalicilico o altri FANS. Tra i pazienti trattati regolarmente con acido acetilsalicilico o FANS (3 o più giorni alla settimana), l'incidenza di eventi avversi a carico del tratto gastrointestinale superiore nei pazienti trattati con risedronato sodico è risultata simile a quella nel gruppo di controllo.

Qualora ritenuto opportuno, il risedronato sodico può essere assunto in concomitanza con terapia estrogenica sostitutiva (solo per le donne).

L'assunzione concomitante di medicinali contenenti cationi polivalenti (per 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 P450 ed ha un basso legame con le proteine.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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. Il risedronato sodico non deve essere somministrato in gravidanza.

Allattamento

Studi condotti su animali indicano che una piccola quantità di risedronato sodico è escreta nel latte materno

Il risedronato sodico non deve essere somministrato in donne che allattano al seno.

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

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di 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 maggior parte degli effetti indesiderati riscontrati nel corso degli studi clinici è stata di grado da lieve a moderato e di solito non ha richiesto la sospensione della terapia.

Gli effetti indesiderati verificatisi durante gli studi clinici di fase III nelle donne con osteoporosi postmenopausale trattate fino a 36 mesi con risedronato sodico con un dosaggio di 5 mg al giorno (n=5020) o con placebo (n=5048), e considerati possibilmente o probabilmente correlati al risedronato sodico, sono elencati qui di seguito utilizzando la seguente convenzione (l'incidenza verso placebo è indicata tra parentesi):

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),

Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$),

Molto raro ($< 1/10.000$),

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema nervoso

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

Patologie dell'occhio

Non comune: Irite*.

Patologie gastrointestinali

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

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

Rara: 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

Rara: Anomalie nei test di funzionalità epatica*

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

* Non è stata segnalata 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 con osteoporosi, i profili complessivi di tollerabilità e sicurezza sono risultati simili. Sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati aggiuntivi considerati dallo sperimentatore come possibilmente o probabilmente correlati al farmaco (incidenza maggiore nel gruppo risedronato 35 mg rispetto al gruppo risedronato sodico 5 mg): patologie gastrointestinali (1,6% vs. 1,0%) e dolore (1,2% vs. 0,8%).

In uno studio multicentrico della durata di 2 anni condotto negli uomini con osteoporosi, i profili complessivi di sicurezza e tollerabilità tra il gruppo sottoposto a terapia attiva ed il gruppo placebo sono risultati simili. Gli effetti indesiderati corrispondevano a quelli precedentemente osservati nelle donne.

Le seguenti ulteriori reazioni avverse sono state segnalate durante l'utilizzo post-marketing (frequenza non nota):

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: Reazione anafilattica.

Patologie dell'occhio

Non nota: Irite, uveite.

Patologie epatobiliari

Non nota: Gravi disturbi epatici. Nella maggior parte dei casi riportati i pazienti erano in trattamento anche con altri medicinali che notoriamente inducono patologie epatiche.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota: Ipersensibilità e reazioni cutanee, incluso angioedema, eruzione cutanea generalizzata, orticaria, reazioni cutanee bollose e vasculite leucocitoclastica, alcune gravi, compresi casi isolati di Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica.
Perdita di capelli.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

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

Non nota: Osteonecrosi della mandibola e/o mascella.

4.9 Sovradosaggio

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

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Bifosfonati, Codice ATC: M05BA07.

Il risedronato sodico è un piridinilbifosfonato che si fissa all'idrossiapatite dell'osso e inibisce il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti. Il turnover osseo viene ridotto mentre l'attività osteoblastica e la mineralizzazione ossea vengono mantenute. In studi preclinici, il risedronato sodico ha mostrato una potente azione anti-osteoclastica e anti-riassorbimento, determinando un aumento dose-dipendente della massa ossea e della resistenza biomeccanica dell'osso. L'attività del risedronato sodico è stata confermata da misurazioni degli indici biochimici del turnover osseo durante studi farmacodinamici e clinici. In studi condotti su donne in postmenopausa, sono state osservate diminuzioni degli indici biochimici del turnover osseo entro 1 mese, che hanno raggiunto il livello massimo entro 3-6 mesi. Le diminuzioni di tali indici sono risultate simili con risedronato sodico 35 mg e 5 mg/die dopo 12 mesi.

In uno studio negli uomini con 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.

Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale

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

In base agli effetti sulla DMO a livello della colonna lombare, il risedronato sodico 35mg (n=485) si è dimostrato equivalente al risedronato sodico 5 mg al giorno (n=480) nel corso di uno studio multicentrico, in doppio cieco, della durata di un anno, in donne in postmenopausa con osteoporosi. Il programma clinico per il 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 mg 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 coinvolto donne in postmenopausa d'età inferiore agli 85 anni con fratture vertebrali al basale. Il risedronato sodico 5 mg al giorno somministrato per 3 anni ha determinato la riduzione del rischio di nuove fratture vertebrali rispetto al gruppo di controllo. In donne con almeno 2 fratture vertebrali o 1 frattura vertebrale, la riduzione del rischio relativo di nuove fratture è stata rispettivamente del 49% e del 41% (l'incidenza di nuove fratture vertebrali con risedronato sodico è stata rispettivamente del 18,1% e dell'11,3%, mentre con placebo rispettivamente del 29,0% e del 16,3%). L'effetto del trattamento è stato osservato già dalla fine del primo anno di trattamento. I benefici sono stati dimostrati anche in donne con fratture multiple al basale. La somministrazione di risedronato sodico 5 mg al giorno ha ridotto la perdita staturale annua rispetto al gruppo di controllo.
- Due ulteriori studi controllati verso placebo hanno reclutato donne in postmenopausa d'età superiore ai 70 anni con o senza fratture vertebrali al basale. Sono state reclutate 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 80 o più anni potevano essere reclutate

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. La significatività statistica dell'efficacia del risedronato sodico nei confronti del placebo è stata raggiunta solo quando i due gruppi trattati con 2,5 mg e 5 mg sono stati combinati. I risultati seguenti si basano solo sull'analisi *a posteriori* di sottogruppi di pazienti definiti dalla pratica clinica e dall'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, risedronato sodico somministrato per 3 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 mg e 5 mg è stata del 3,8%, con placebo del 7,4%).
 - I dati suggeriscono che una più limitata protezione può manifestarsi in pazienti più anziani (≥ 80 anni). Questo può essere conseguenza dell'accresciuta importanza dei fattori di rischio non scheletrici per la frattura dell'anca con l'aumentare dell'età. In questi studi, i dati analizzati come *endpoint* secondari hanno messo in evidenza un minor 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 per 3 anni aumenta la densità minerale ossea (DMO), 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 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.
 - Campioni di biopsie ossee effettuate su donne in postmenopausa, trattate con risedronato sodico 5 mg al giorno per 2-3 anni hanno confermato una prevista moderata diminuzione del turnover osseo. Il tessuto osseo formatosi durante il trattamento con risedronato sodico ha mostrato una struttura lamellare e un tasso di mineralizzazione ossea normali. Questi dati insieme alla diminuita incidenza di fratture di natura osteoporotica, correlata a fratture vertebrali nelle donne con osteoporosi, sembra indicare l'assenza di effetti dannosi sulla qualità dell'osso.
 - Rilevamenti endoscopici effettuati su un certo numero di pazienti, sia in terapia con risedronato sodico sia appartenenti al gruppo di controllo, affetti da vari disturbi gastrointestinali di entità da moderata a grave, non hanno evidenziato ulcere gastriche, duodenali o esofagee correlabili al trattamento in entrambi i gruppi, sebbene nel gruppo trattato con risedronato sodico siano stati osservati non comunemente casi di duodenite.

Trattamento 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 della durata di 2 anni, in doppio cieco, controllato verso il placebo, condotto in 284 pazienti (risedronato sodico 35 mg n=191). Tutti i pazienti hanno ricevuto una supplementazione 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 determinato un

incremento medio della DMO della colonna lombare, del collo del femore, del trocantere e dell'anca, rispetto al placebo dopo 2 anni di trattamento. In questo studio non è stata dimostrata l'efficacia anti-frattura.

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 ed efficacia del risedronato sodico è stata oggetto di indagine in uno studio della durata di 3 anni (studio randomizzato, doppio cieco, controllato mediante placebo, multicentrico, a gruppi paralleli della durata di 1 anno seguito dal trattamento di uno studio in aperto della durata di 2 anni) condotto su pazienti pediatriche di età compresa tra 4 anni a meno di 16 anni con osteogenesi imperfetta lieve o moderata. In questo studio, i pazienti del peso di 10-30 Kg hanno assunto 2.5mg di risedronato al giorno e i pazienti con peso maggiore di 30 Kg hanno ricevuto 5 mg di risedronato al giorno.

Al termine di una fase in doppio cieco, controllata mediante placebo, randomizzata della durata di un anno, è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo della DMO della colonna lombare nel gruppo trattato con risedronato rispetto al gruppo trattato con placebo; tuttavia, nel gruppo trattato con risedronato è stato riscontrato un aumento del numero di pazienti con almeno una nuova frattura vertebrale morfometrica (identificata mediante raggi x) rispetto al gruppo trattato con placebo.

Durante il primo anno nel periodo doppio cieco, la percentuale di pazienti che hanno riportato fratture cliniche era del 30.9 % nel gruppo di pazienti che assumevano risedronato e il 49% nel gruppo del placebo. Nel periodo dello studio in aperto quando tutti i pazienti hanno ricevuto risedronato (dal 12° mese al 36° mese) le fratture cliniche sono state riportate dal 65.3 % dei pazienti che erano inizialmente randomizzati nel gruppo placebo e dal 52.9 % dei pazienti inizialmente randomizzati nel gruppo del risedronato.

Nel complesso, i risultati sono insufficienti per supportare l'impiego di risedronato sodico nei pazienti pediatriche con osteogenesi imperfetta lieve o moderata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: L'assorbimento in seguito all'assunzione di una dose orale è relativamente rapido ($t_{max} \sim 1$ ora) ed è indipendente dalla dose nell'ambito delle dosi studiate (studio con dose singola da 2,5 a 30 mg; studi con dosi multiple da 2,5 a 5mg al giorno e fino a 50 mg a settimana). La biodisponibilità orale della compressa è mediamente dello 0,63% e diminuisce quando il risedronato sodico viene assunto con il cibo. La biodisponibilità è risultata simile negli uomini e nelle donne.

Distribuzione: Il volume di distribuzione medio allo *steady state* nell'essere umano è di 6,3 l/kg. Il legame con le proteine plasmatiche è di circa il 24%.

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

Eliminazione: Circa la metà della dose assorbita viene eliminata attraverso le urine nell'arco di 24 ore, mentre l'85% di una dose somministrata per via endovenosa viene eliminata nelle urine dopo 28 giorni. La clearance renale media è pari a 105 ml/min e la clearance totale media è pari a 122 ml/min: la differenza è probabilmente attribuibile alla clearance dovuta all'assorbimento sull'osso. La clearance renale non è dipendente dalla concentrazione ed esiste una relazione lineare tra la clearance renale e la clearance della creatinina.

Il risedronato sodico non assorbito viene eliminato immutato nelle feci. Dopo la somministrazione orale la curva concentrazione-tempo mostra tre fasi di eliminazione con una emivita terminale di 480 ore.

Popolazioni di pazienti particolari

Anziani: Non sono necessarie correzioni della dose.

Pazienti trattati con acido acetilsalicilico/FANS: Tra i pazienti che assumevano regolarmente acido acetilsalicilico o FANS (3 o più giorni alla settimana) l'incidenza di eventi avversi a livello del tratto gastrointestinale superiore, nei soggetti 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 dose-dipendenti con risedronato sodico, 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 è stata spesso notata la comparsa di irritazione dose-dipendente alle vie aeree superiori. Effetti simili sono stati segnalati con altri bifosfonati. Si sono osservati anche effetti sul tratto respiratorio inferiore 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 prova 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 solo su un numero limitato di conigli. La tossicità materna ha impedito lo studio di dosi maggiori. Gli studi sulla genotossicità e sulla carcinogenesi non hanno mostrato alcun rischio particolare per l'essere umano.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Magnesio stearato

Crospovidone

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Rivestimento con film:

Ipromellosa (E464)

Silice colloidale anidra

Idrossipropilcellulosa (E463)

Macrogol 400

Macrogol 8000

Titanio diossido (E171)

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 alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Al/PVC e contenitori per compresse (HDPE) chiusi mediante tappo in plastica sigillato (LDPE) con dessiccante.

Confezioni:

Blister: 2, 4, 8 e 12 compresse rivestite con film.

Contenitori per compresse: 40 e 50 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

Actavis Group PTC ehf – Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður (Islanda)

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

040526156 - " 35 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 2 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC

040526168 - " 35 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 4 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC

040526170 - " 35 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 8 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC

040526182 - " 35 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 12 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC

040526194 - " 35 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 40 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE

040526206 - " 35 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 50 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Determinazione n. 2498/2011 del 20/07/2011 – G.U. N. 184 del 09/08/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco