

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Risedronato Bluefish 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.

Eccipiente: 1,9 mg di lattosio in ogni compressa

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film di forma rotonda, biconvessa, di colore bianco con diametro di 11,2 mm, spessore di 5,00 mm e stampa "35" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata per gli adulti è una compressa da 35 mg per via orale una volta alla settimana. La compressa deve essere assunta nello stesso giorno di ogni settimana. L'assorbimento di risedronato sodico è influenzato dall'assunzione di cibo quindi, per assicurarne un assorbimento adeguato, i pazienti devono assumere Risedronato:

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

I pazienti devono essere informati che nel caso dimentichino di assumere una compressa di Risedronato 35 mg devono prenderla il giorno stesso in cui se ne ricordano. I pazienti devono poi riprendere l'assunzione settimanale il giorno in cui la compressa viene assunta di solito. Non si devono assumere due compresse lo stesso giorno.

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, in particolare dopo 5 o più anni d'uso. In caso di apporto dietetico inadeguato deve essere considerata l'integrazione di calcio e vitamina D.

Pazienti anziani:

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in quanto la biodisponibilità, la distribuzione e l'eliminazione nei soggetti anziani (>60 anni di età) si sono rivelate simili a quelle nei soggetti più giovani. Ciò è stato confermato anche nei soggetti molto anziani, cioè nella popolazione postmenopausale di età uguale o superiore a 75 anni.

Compromissione della funzionalità renale:

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

Popolazione pediatrica:

L'uso di Risedronato sodico non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni di età a causa della insufficienza di dati sull'efficacia e sulla sicurezza (vedere anche paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

La compressa deve essere deglutita intera e non succhiata o masticata. Per facilitare l'arrivo della compressa allo stomaco il risedronato sodico deve essere assunto quando si è in posizione eretta (in piedi o seduti) con un bicchiere di acqua naturale (> 120 ml). I pazienti non devono sdraiarsi per 30 minuti dopo l'assunzione della compressa (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

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

Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza ed allattamento.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Cibo, bevande (eccezione fatta per l'acqua naturale) e medicinali contenenti cationi polivalenti (quali calcio, magnesio, ferro ed 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 raccomandazioni di dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

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

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

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

I bifosfonati sono stati associati ad esofagiti, gastriti, ulcere esofagee e ulcere gastroduodenali.

E' richiesta quindi cautela:

- Nei pazienti con anamnesi positiva per disturbi all'esofago che provocano un ritardo del transito esofageo o dello svuotamento gastrico, come ad esempio restringimento o acalasia.
- Nei pazienti incapaci di mantenere la posizione eretta per almeno 30 minuti dopo aver assunto la compressa.
- Se il risedronato viene somministrato a pazienti con problemi esofagei o a livello del tratto gastrointestinale superiore in fase attiva o recenti (Incluso l'esofago di Barret).

I medici devono sottolineare ai pazienti l'importanza di prestare attenzione alle istruzioni sulle modalità di assunzione e alla eventuale comparsa di qualsiasi segno o sintomo indicativo di 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/aggravamento di bruciore di stomaco, devono rivolgersi tempestivamente ad un medico.

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 sovracondiloidea. Queste fratture si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato con reperti di diagnostica per immagini a evidenze radiografiche di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con 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.

Prima dell'inizio della terapia con risedronato sodico è necessario correggere l'ipocalcemia. Inoltre, quando si inizia la terapia con risedronato sodico è necessario correggere altri disturbi del metabolismo osseo e minerale (quali disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D).

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

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

Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che sviluppano osteonecrosi della mandibola durante la terapia con bifosfonati, la chirurgia dentale può esacerbarne la condizione. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentale, non ci sono dati disponibili che indichino se l'interruzione del trattamento con i bifosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola. Il giudizio clinico del medico deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/ beneficio.

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione, tuttavia negli studi clinici non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti con altre specialità medicinali. Negli studi di fase III sul risedronato sodico a somministrazione giornaliera nel trattamento dell'osteoporosi, rispettivamente il 33% e il 45% delle pazienti hanno assunto acido acetilsalicilico o altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Nello

studio di fase III con la somministrazione settimanale in donne in postmenopausa, rispettivamente il 57% e il 40% delle pazienti ha assunto acido acetilsalicilico o FANS. Tra le pazienti trattate regolarmente con acido acetilsalicilico o FANS (3 o più giorni alla settimana), l'incidenza di eventi avversi a carico del tratto gastrointestinale superiore nelle pazienti trattate con risedronato sodico è risultata simile a quella del gruppo di controllo.

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

L'assunzione contemporanea di medicinali contenenti cationi polivalenti (ad es. calcio, magnesio, ferro ed 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

Non vi sono dati sufficienti sull'uso di risedronato sodico in donne in gravidanza. Studi condotti su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Studi condotti su animali hanno indicato che una piccola quantità di risedronato sodico passa nel latte materno. Non è noto se il risedronato sodico venga escreto nel latte materno umano.

Il risedronato sodico non deve essere somministrato durante la gravidanza o nelle donne che allattano al seno.

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

Risedronato Bluefish non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Il risedronato sodico è stato studiato in studi clinici di fase III che hanno coinvolto più di 15.000 pazienti.

La maggior parte degli effetti indesiderati riscontrati nel corso degli studi clinici è stata di grado lieve o moderato e di solito non ha richiesto l'interruzione della terapia.

Gli effetti indesiderati verificatisi durante gli studi clinici di fase III nelle donne con osteoporosi postmenopausale trattate fino a 36 mesi con risedronato alla dose di 5 mg/die (n=5020) o con placebo (n=5048), e considerati possibilmente o probabilmente associati al risedronato sodico, sono elencati di seguito utilizzando la seguente convenzione sulla frequenza (le incidenze rispetto al placebo sono indicate tra parentesi):

molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$; $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); rari ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); 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: anomalie nei test di funzionalità epatica *

* Nessuna incidenza rilevante dagli studi clinici di fase III nell'osteoporosi; la frequenza è basata su dati relativi a effetti indesiderati e risultati di 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) in donne in postmenopausa con osteoporosi, i profili complessivi di sicurezza e tollerabilità sono risultati simili. Sono stati segnalati 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): disturbi gastrointestinali (1,6% vs. 1,0%) e dolore (1,2% vs. 0,8%).

In uno studio della durata di 2 anni condotto in uomini affetti da osteoporosi, i profili complessivi di sicurezza e tollerabilità tra il gruppo dei trattati e il gruppo placebo sono risultati simili. Gli effetti indesiderati corrispondevano a quelli precedentemente osservati nelle donne.

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

I seguenti ulteriori effetti indesiderati sono stati segnalati durante l'uso nel periodo successivo alla commercializzazione (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, rash generalizzato, orticaria e reazioni cutanee bollose, di cui alcune gravi, incluse segnalazioni isolate di sindrome di Stevens Johnson e necrosi epidermica tossica e vasculite leucocitoclastica.

Perdita di capelli.

Disturbi del sistema immunitario:

Reazione anafilattica

Patologie epatobiliari:

Gravi disturbi epatici. Nella maggior parte dei casi segnalati i pazienti erano stati trattati anche con altri medicinali noti per causare problemi a livello epatico.

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).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con risedronato sodico.

In caso di sovradosaggio massivo, 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. Nei casi di sovradosaggio massivo è possibile prendere in considerazione una lavanda gastrica al fine di rimuovere il risedronato sodico non assorbito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: Bifosfonati

Codice ATC: M05 BA07.

Il risedronato sodico è un pidinilbifosfonato 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 antirassorbente, determinando un aumento dose-dipendente della massa ossea e della resistenza biomeccanica dello scheletro. 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, e hanno raggiunto il livello massimo entro 3-6 mesi. Le diminuzioni di tali indici sono risultate simili dopo 12 mesi con risedronato 35 mg una volta alla settimana e con risedronato 5 mg assunto giornalmente.

In uno studio sui maschi con osteoporosi, le diminuzioni degli indici biochimici del turnover osseo sono state osservate già dopo 3 mesi e sono persistite fino a 24 mesi.

Trattamento e prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale:

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

In base agli effetti sulle variazioni medie della DMO a livello della colonna vertebrale lombare, il risedronato 35 mg una volta alla settimana (n=485) si è dimostrato equivalente al Risedronato 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 di sviluppo clinico per il risedronato sodico a somministrazione giornaliera 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 giornaliere di 2,5 e 5 mg e tutti i gruppi, inclusi quelli di controllo, hanno ricevuto 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" (tempo al primo evento).

- Due studi (n=3.661) controllati con placebo hanno arruolato donne in postmenopausa d'età inferiore a 85 anni con fratture vertebrali al basale. Il risedronato sodico 5 mg al giorno somministrato per 3 anni ha determinato la riduzione del rischio di nuove fratture vertebrali rispetto al gruppo di controllo. In donne con almeno 2 fratture vertebrali o 1 frattura vertebrale, la riduzione del rischio relativo di nuove fratture è stata del 49% e del 41% rispettivamente (l'incidenza di nuove fratture vertebrali con risedronato sodico è stata del 18,1% e dell'11,3% rispettivamente, mentre con placebo è stata del 29,0%

e del 16,3% rispettivamente). L'effetto del trattamento è stato osservato già dalla fine del primo anno di terapia. I benefici sono stati dimostrati anche in donne con fratture multiple al basale. Il risedronato sodico 5 mg al giorno ha anche ridotto la perdita staturale annua rispetto al gruppo di controllo.

- Due ulteriori studi controllati con placebo hanno arruolato donne in postmenopausa d'età superiore a 70 anni con o senza fratture vertebrali al basale. Sono state incluse donne di 70-79 anni con un T-score della DMO del collo del femore < -3 DS ($-2,5$ DS utilizzando NHANES III) ed almeno un altro fattore di rischio. Le donne ≥ 80 anni potevano essere arruolate sulla base di almeno un fattore di rischio di tipo non scheletrico per la frattura dell'anca o in base a una diminuita densità minerale del collo del femore. La significatività statistica dell'efficacia del risedronato sodico nei confronti del placebo è stata raggiunta solo unificando i due gruppi trattati con 2,5 mg e 5 mg. I risultati seguenti si basano solo sull'analisi a posteriori di sottogruppi di pazienti scelti da casi clinici e sull'attuale definizione di osteoporosi:

- In un sottogruppo di pazienti con il T-score della DMO del collo del femore $\leq -2,5$ DS (NHANES III) e con almeno una frattura vertebrale al basale, il risedronato sodico somministrato per 3 anni ha ridotto il rischio di frattura dell'anca nel 46% dei casi rispetto al gruppo di controllo (l'incidenza di fratture dell'anca nei gruppi unificati trattati con risedronato sodico 2,5 e 5 mg è stata del 3,8% e del 7,4% con placebo).

- I dati suggeriscono che nei pazienti più anziani (> 80 anni) si osserva una protezione più limitata di quella sopra riportata. Ciò può essere conseguenza dell'accresciuta importanza dei fattori di rischio non scheletrici per la frattura dell'anca con il passare degli anni. In questi studi, l'analisi degli endpoint secondari ha messo in evidenza la diminuzione del rischio di nuove fratture vertebrali in pazienti con una diminuita DMO del collo del femore senza fratture vertebrali e in pazienti con diminuita DMO del collo del femore con o senza fratture vertebrali

- Il risedronato sodico 5 mg al giorno somministrato per 3 anni ha incrementato la densità minerale ossea (DMO) della colonna lombare, del collo del femore, del trocantere e del polso rispetto al gruppo di controllo e ha mantenuto la densità ossea a livello del terzo distale del radio.
- Nell'anno di follow-up successivo all'interruzione della terapia, dopo tre anni di trattamento con risedronato sodico 5 mg al giorno si è osservata una rapida inversione degli effetti soppressivi del risedronato sodico sulla velocità di turnover dell'osso.
- Le biopsie ossee effettuate su donne in postmenopausa trattate con risedronato sodico 5 mg al giorno per 2-3 anni hanno confermato la prevista moderata diminuzione del turnover osseo. Il tessuto osseo durante il trattamento con risedronato sodico è risultato avere una struttura lamellare e tasso di mineralizzazione ossea normali. Questi dati, insieme alla diminuita incidenza di fratture vertebrali di natura osteoporotica in donne con osteoporosi, sembrano confermare l'assenza di effetti dannosi sulla qualità dell'osso.
- Rilevamenti endoscopici effettuati su un certo numero di pazienti, sia in terapia con risedronato sodico sia appartenenti al gruppo di controllo, con vari disturbi gastrointestinali di entità da moderata a grave, non hanno evidenziato ulcere gastriche, duodenali o esofagee terapia associate al trattamento nei due 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 somministrato una volta alla settimana si è dimostrato efficace in uomini con osteoporosi (di età compresa tra 36 ad 84 anni) in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 2 anni, condotto in 284 pazienti (risedronato sodico 35 mg n=191). Tutti i pazienti hanno ricevuto una integrazione di calcio e vitamina D.

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

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

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia del risedronato sodico sono state valutate in uno studio della durata di 3 anni (uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, multicentrico, a gruppi paralleli della durata di un anno seguito da un trattamento in aperto della durata di 2 anni) condotto in pazienti pediatriche di età compresa tra 4 e meno di 16 anni con osteogenesi imperfetta di entità da lieve a moderata. In questo studio, i pazienti con peso corporeo compreso tra 10 e 30 kg hanno ricevuto il risedronato alla dose di 2,5 mg al giorno, mentre i pazienti il cui peso corporeo era superiore a 30 kg hanno ricevuto 5 mg al giorno di risedronato.

Dopo il completamento della fase di studio di un anno, randomizzata, in doppio cieco e controllata verso placebo, è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo della DMO della colonna lombare nel gruppo trattato con risedronato rispetto al gruppo trattato con placebo; tuttavia, si è osservato un aumento del numero di pazienti con almeno 1 nuova frattura vertebrale morfometrica (identificata all'esame radiografico) nel gruppo trattato con risedronato rispetto al gruppo trattato con placebo. Nel corso del periodo di un anno in doppio cieco, la percentuale di pazienti che ha riportato fratture cliniche è stata del 30,9% nel gruppo che ha ricevuto risedronato e del 49,0% nel gruppo che ha ricevuto placebo.

Nel corso del periodo di studio in aperto, durante il quale 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 al gruppo placebo e dal 52,9% dei pazienti inizialmente randomizzati al gruppo risedronato. Globalmente considerati, i risultati sono insufficienti per supportare l'uso del risedronato sodico nei pazienti pediatriche con osteogenesi imperfetta di entità da lieve a moderata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: L'assorbimento dopo somministrazione di una dose orale è relativamente rapido (t_{max} ~1 ora) ed è indipendente dalla dose nell'ambito delle dosi studiate (studio con dose singola da 2,5 a 30 mg; studi con multipli somministrazioni ripetute da 2,5 a 5mg/die e fino a 50 mg/settimana). La biodisponibilità orale della compressa è mediamente dello 0,63% e diminuisce quando il risedronato sodico viene somministrato con il cibo. La biodisponibilità è risultata simile in uomini e donne.

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

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

Eliminazione: Circa metà della dose assorbita viene eliminata attraverso le urine entro 24 ore, mentre l'85% di una dose somministrata per via endovenosa viene eliminata nelle urine dopo 28 giorni. La clearance renale media è 105 ml/min e la clearance totale media è 122 ml/min: la differenza è probabilmente attribuibile alla clearance dovuta all'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 in forma immutata attraverso le feci. Dopo somministrazione orale la curva concentrazione-tempo mostra tre fasi di eliminazione con una emivita terminale di 480 ore.

Popolazioni particolari

Pazienti anziani: non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Pazienti utilizzatori di acido acetilsalicilico/FANS: Tra i pazienti che assumevano regolarmente (3 o più giorni a settimana) acido acetilsalicilico o FANS, l'incidenza di eventi avversi a livello del tratto gastrointestinale superiore nei pazienti trattati con risedronato sodico è risultata simile a quella del gruppo di controllo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso di studi tossicologici condotti sui ratti e sui cani, sono stati osservati effetti epatotossici dose-dipendenti del risedronato sodico, principalmente dovuti a incremento degli enzimi, con alterazioni

istologiche nel ratto. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. Nel ratto e nel cane si è manifestata tossicità testicolare per esposizioni considerate superiori all'esposizione terapeutica nell'essere umano. Nei roditori è stata spesso notata insorgenza di irritazione dose-dipendente alle vie aeree superiori. Effetti simili sono stati segnalati con altri bifosfonati. In studi a lungo termine su roditori sono stati osservati anche effetti sul tratto respiratorio inferiore, sebbene la rilevanza clinica di questi risultati non sia 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 si è evidenziata teratogenesi alla dose di 3,2 mg/kg/die nel ratto e alla dose 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'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Amido pregelatinizzato (mais)

Cellulosa microcristallina

Crospovidone

Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa

Lattosio monoidrato

Titanio diossido (E171)

Macrogol 4000

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister opaco in PVC/PE/PVDC/Alluminio

Confezioni: 4 e 12 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Qualsiasi medicinale non utilizzato deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bluefish Pharmaceuticals AB
Torsgatan 11

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

111 23 Stoccolma
Svezia

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

040749018 - "35 mg compresse rivestite con film" 4 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

040749020 - "35 mg compresse rivestite con film" 12 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

08.09.2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco