

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Actonel 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 156,0 mg di lattosio monoidrato (equivalenti a 148,2 mg di lattosio).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film, ovali, gialle, con RSN impresso su un lato e 5 mg sull'altro.

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. Prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale nelle donne ad aumentato rischio di osteoporosi (vedere paragrafo 5.1).

Mantenimento o aumento della massa ossea nelle donne in postmenopausa in terapia corticosteroidica sistemica per periodi prolungati (oltre i tre mesi) con una dose uguale o superiore a 7,5 mg/die di prednisone o composti equivalenti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose giornaliera raccomandata per gli adulti è di una compressa da 5 mg per via orale.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in quanto la biodisponibilità, la distribuzione e l'eliminazione nei soggetti anziani (>60 anni) si sono rivelate simili a quelle nei soggetti più giovani.

Compromissione della funzionalità renale

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio 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 dei 18 anni di età a causa dell'insufficienza dei dati su sicurezza ed efficacia (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

L'assorbimento di Actonel è influenzato dal cibo, quindi, per assicurarne un assorbimento adeguato, i pazienti devono assumere Actonel:

- Al mattino, prima della colazione: almeno 30 minuti prima di ingerire il primo cibo, altri prodotti medicinali o bevande del giorno (eccezione fatta per l'acqua di rubinetto).

Nel caso particolare che la somministrazione prima della colazione non sia possibile, Actonel può essere assunto ogni giorno alla stessa ora, tra i pasti o alla sera attenendosi strettamente alle seguenti istruzioni, per assicurarsi che Actonel sia assunto a stomaco vuoto:

- Tra i pasti: Actonel deve essere assunto almeno 2 ore prima o almeno 2 ore dopo qualsiasi cibo, prodotto medicinale o bevanda (ad eccezione dell'acqua di rubinetto)
- Alla sera: Actonel deve essere assunto almeno 2 ore dopo l'ultimo cibo, prodotto medicinale o bevanda della giornata (eccezione fatta per l'acqua di rubinetto). Actonel deve essere assunto almeno 30 minuti prima di coricarsi.

In caso di omissione occasionale di una dose, Actonel può essere assunto al mattino prima della colazione, tra i pasti o alla sera come descritto nelle istruzioni sopra riportate.

La compressa deve essere deglutita intera e non sciolta o masticata. Per favorire il transito esofageo della compressa assumere Actonel con un bicchiere di acqua di rubinetto (≥ 120 ml) mantenendo il busto in posizione eretta. Una volta ingerita la compressa è necessario che i pazienti evitino di coricarsi per 30 minuti (vedere paragrafo 4.4).

L'integrazione di calcio e vitamina D deve essere considerata 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, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

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 d'impiego

Cibo, bevande (eccezione fatta per l'acqua di rubinetto) e prodotti medicinali contenenti cationi polivalenti (quali calcio, magnesio, ferro e alluminio), interferiscono con l'assorbimento dei bisfosfonati e non devono essere assunti contemporaneamente ad Actonel (vedere paragrafo 4.5). Per raggiungere l'efficacia desiderata, è necessario attenersi strettamente alle istruzioni sulla somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

L'efficacia dei bisfosfonati nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale è correlata alla presenza di una diminuita densità minerale ossea calcolata con Densità Minerale Ossea (T-score della DMO per l'anca o per la colonna vertebrale lombare $\leq -2,5$ DS) 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 Actonel, in donne molto anziane (più di 80 anni) è limitata (vedere paragrafo 5.1).

I bisfosfonati sono stati associati ad esofagiti, gastriti, ulcere esofagee e ulcere gastroduodenali. Si deve quindi prestare cautela:

- Nei pazienti con anamnesi positiva per disturbi all'esofago che provocano un ritardo del transito esofageo o dello svuotamento gastrico, come restringimento o acalasia.
- Nei pazienti incapaci di mantenere il busto eretto per almeno 30 minuti dal momento in cui assumono la compressa.
- Se il risedronato viene somministrato a pazienti con problemi, in atto o recenti, del tratto gastrointestinale superiore o dell'esofago (incluso l'esofago di Barrett diagnosticato).

I medici devono sottolineare ai pazienti l'importanza di prestare attenzione alle istruzioni sulla somministrazione e fare attenzione alla comparsa di qualsiasi segno o sintomo che indichi una possibile reazione esofagea. I pazienti devono essere informati che nel caso sviluppino sintomi di irritazione esofagea quali disfagia, dolore alla deglutizione, dolore retrosternale o comparsa/aggravamento di bruciori di stomaco, devono rivolgersi tempestivamente ad un medico.

È necessario correggere l'ipocalcemia prima dell'inizio della terapia con Actonel. È inoltre necessario correggere altri disturbi delle ossa e del metabolismo minerale (per es. disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D) quando si inizia la terapia con Actonel.

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

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

Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della mandibola 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 per suggerire 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.

È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bisfosfonati, prevalentemente in associazione a terapie a 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 bisfosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

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

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

Questo prodotto medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

L'assunzione contemporanea di medicinali contenenti cationi polivalenti (es. calcio, magnesio, ferro e alluminio) interferisce con l'assorbimento di risedronato sodico (vedere paragrafo 4.4).

Risedronato sodico non è metabolizzato a livello sistemico, non induce gli enzimi del citocromo P-450 ed ha un basso legame per le proteine.

Negli studi di fase III su risedronato sodico nel trattamento dell'osteoporosi, rispettivamente il 33% e il 45% delle pazienti hanno assunto acido acetilsalicilico o altri farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS).

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non esistono dati sufficienti relativamente al trattamento delle donne in gravidanza con risedronato sodico. Gli studi effettuati sugli animali hanno dimostrato effetti tossici sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'essere umano non è noto. Studi condotti su animali indicano che una piccola quantità di risedronato sodico passa nel latte materno.

Risedronato sodico non deve essere somministrato in gravidanza o in donne che allattano al seno.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

Gli effetti 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=5.020) o con placebo (n=5.048), e considerati possibilmente o probabilmente correlati al risedronato, sono elencati utilizzando la seguente definizione (l'incidenza verso placebo è indicata tra parentesi): molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$).

Patologie del sistema nervoso

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

Patologie dell'occhio

Non comune: irite*

Patologie gastrointestinali

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

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

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

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

Esami diagnostici

Raro: alterazioni nei test di funzionalità epatica *

* Nessuna incidenza rilevante dagli studi clinici di fase III nell'osteoporosi; la frequenza è basata sui dati di evento avverso/laboratorio/rechallenge provenienti da studi clinici precedenti.

Parametri di laboratorio

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

Le seguenti ulteriori reazioni avverse sono state riportate durante la commercializzazione (frequenza non nota)

Patologie dell'occhio

Irite, uveite

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Osteonecrosi della mandibola e/o mascella

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

Perdita di capelli e/o peli.

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni anafilattiche

Patologie epatobiliari

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

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

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

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

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

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

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

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

Si deve somministrare latte o antiacidi contenenti magnesio, calcio o alluminio per legare il risedronato sodico e ridurre l'assorbimento. In casi di sovradosaggio, 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: Bisfosfonati
Codice ATC M05BA07.

Meccanismo d'azione

Risedronato sodico è un piridinilbisfosfonato che si fissa all'idrossiapatite dell'osso e inibisce il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti. Il turnover osseo viene ridotto mentre l'attività osteoblastica e la mineralizzazione ossea vengono mantenute.

Effetti farmacodinamici

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. Diminuzioni degli indici biochimici del turnover osseo sono state osservate entro il primo mese e hanno raggiunto il livello massimo entro 3-6 mesi.

Efficacia e sicurezza clinica

Terapia e Prevenzione dell'Osteoporosi Postmenopausale

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

Il programma di sviluppo clinico 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 diminuiti).

Il rischio assoluto e relativo di nuove fratture vertebrali e dell'anca è stato calcolato mediante l'impiego di un'analisi "time to first event".

- Due studi (n=3.661) controllati verso placebo hanno arruolato donne in postmenopausa d'età inferiore agli 85 anni con fratture vertebrali al basale. 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 stato del 49% e del 41% rispettivamente (l'incidenza di nuove fratture vertebrali con risedronato sodico è stata del 18,1% e 11,3% rispettivamente, mentre con placebo del 29% e 16,3% rispettivamente). L'effetto del trattamento è stato osservato già dalla fine del primo anno di terapia. I benefici sono stati dimostrati anche in donne con fratture multiple al basale. Risedronato sodico 5 mg al giorno ha ridotto la perdita staturale annua rispetto al gruppo di controllo.
- Due ulteriori studi controllati verso placebo hanno arruolato donne in postmenopausa d'età superiore ai 70 anni con o senza fratture vertebrali al basale. Sono state arruolate donne di 70-79 anni con un T-score della DMO del collo del femore <-3 DS (secondo la scala di riferimento fornita dal produttore e corrispondente a -2,5 DS NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey)) ed almeno un altro fattore di

rischio. Le donne con più di 80 anni potevano essere arruolate sulla base di almeno un fattore di rischio di tipo non scheletrico per la frattura dell'anca o in base ad una diminuita densità minerale ossea 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 mg e 5 mg sono stati combinati. I risultati seguenti si basano solo sull'analisi a posteriori di sottogruppi di pazienti scelti da casi clinici o sull'attuale definizione di osteoporosi:

- In un sottogruppo di pazienti con il T-score della DMO del collo del femore $\leq -2,5$ DS (NHANES III) e almeno una frattura vertebrale al basale, 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 mg e 5 mg è stata del 3,8%, con placebo del 7,4%).
- I dati suggeriscono che una più limitata protezione si evidenzia 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 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 ed in pazienti con diminuita DMO del collo del femore con o senza fratture vertebrali.
Risedronato sodico 5 mg al giorno somministrato per 3 anni incrementa la densità minerale ossea (DMO) della colonna lombare, del collo del femore, del trocantere e del polso rispetto al gruppo di controllo e ha prevenuto la perdita ossea a livello del terzo distale del radio.
- Nell'anno successivo all'interruzione della terapia dopo tre anni di trattamento con risedronato sodico 5 mg al giorno si è osservata una rapida riduzione degli effetti soppressivi del risedronato sodico sulla velocità di turnover dell'osso.
- In donne in postmenopausa in terapia estrogenica sostitutiva, risedronato sodico 5 mg al giorno ha aumentato la densità minerale ossea (DMO) limitatamente a livello del collo del femore e del terzo distale del radio, rispetto alle pazienti in terapia con soli estrogeni.
- Le biopsie ossee effettuate su donne in postmenopausa, trattate con Actonel 5 mg al giorno per 2-3 anni hanno mostrato una 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 di natura osteoporotica vertebrale in donne con osteoporosi, sembrano indicare l'assenza di effetti dannosi sulla qualità dell'osso.
- Rilevamenti endoscopici effettuati su di un certo numero di pazienti, sia in terapia con risedronato sodico sia appartenenti al gruppo di controllo, affette da vari disturbi gastrointestinali di entità da moderata a grave, non hanno evidenziato ulcere esofagee, gastriche o duodenali correlabili alla terapia, sebbene nel gruppo risedronato sodico si siano osservati non comunemente casi di duodenite.
- In uno studio clinico di confronto in donne affette da osteoporosi postmenopausale trattate con una dose prima della colazione o con una dose in altri momenti della giornata, l'aumento della densità minerale ossea della colonna vertebrale lombare è risultato statisticamente più elevato con la dose assunta prima della colazione.
- In donne osteopeniche in menopausa, il risedronato sodico ha mostrato superiorità verso il placebo nell'aumentare la DMO della colonna vertebrale lombare a 12 e 24 mesi.

Osteoporosi indotta da corticosteroidi

Il programma di sviluppo clinico di risedronato sodico includeva pazienti che avevano iniziato una terapia con corticosteroidi ($\geq 7,5$ mg/die di prednisone o equivalente) entro i 3 mesi precedenti l'inizio degli studi o pazienti che avevano assunto corticosteroidi per più di 6 mesi. I risultati di tali studi hanno dimostrato quanto segue:

- Risedronato sodico 5 mg al giorno per un anno mantiene o aumenta la densità minerale ossea rispetto al gruppo di controllo a livello della colonna lombare, del collo femorale e del trocantere.
- Risedronato sodico 5 mg al giorno riduce rispetto al gruppo di controllo l'incidenza di fratture vertebrali ad 1 anno, valutate per motivi di sicurezza con una analisi cumulata degli studi.
- L'esame istologico delle biopsie ossee dei pazienti in terapia corticosteroidica e trattati con risedronato sodico 5 mg al giorno non ha mostrato segni di alterazione del processo di mineralizzazione.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del risedronato sodico sono state valutate in uno studio della durata di 3 anni (randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, multicentrico, a gruppi paralleli della durata di un anno, seguito da 2 anni di trattamento in aperto) nei pazienti pediatrici di età compresa tra 4 anni e meno di 16 anni con osteogenesi imperfetta da lieve a moderata. In questo studio, i pazienti che pesavano tra i 10 e i 30 kg hanno ricevuto 2,5 mg al giorno di risedronato ed i pazienti che pesavano più di 30 kg hanno ricevuto 5 mg al giorno di risedronato.

Dopo il completamento della sua fase randomizzata, in doppio cieco, controllata verso placebo, della durata di un anno, è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo della DMO della colonna lombare nel gruppo risedronato rispetto al gruppo placebo; tuttavia è stato osservato un aumento del numero di pazienti con almeno 1 nuova frattura vertebrale morfometrica (valutata radiograficamente), nel gruppo risedronato rispetto al placebo. Durante il periodo di un anno in doppio cieco, la percentuale di pazienti che ha riportato fratture cliniche era del 30,9% nel gruppo risedronato e del 49,0% nel gruppo placebo. Nel periodo in aperto quando tutti i pazienti hanno ricevuto risedronato (dal mese 12 al mese 36), sono state riportate fratture cliniche dal 65,3% dei pazienti inizialmente randomizzati nel gruppo placebo e dal 52,9% dei pazienti inizialmente randomizzati nel gruppo risedronato. Nel complesso, i risultati non supportano l'utilizzo di risedronato sodico in pazienti pediatrici affetti da osteogenesi imperfetta da lieve a moderata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento di una dose orale è relativamente rapido ($t_{max} \sim 1$ ora) ed è indipendente dalla dose nell'ambito dei dosaggi studiati (da 2,5 a 30 mg). 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 steady state nell'essere umano è di 6,3 l/kg. La frazione di medicinale legata alle proteine del plasma è di circa il 24%.

Biotrasformazione

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 è 122 ml/min: la differenza è probabilmente attribuibile alla clearance dovuta all'adsorbimento sull'osso. La clearance renale non è dipendente dalla concentrazione ed esiste una relazione lineare tra la clearance renale e la creatinina clearance. Il risedronato sodico non assorbito viene eliminato immutato attraverso le feci. Dopo somministrazione orale la curva concentrazione-tempo mostra tre fasi di eliminazione con una emivita terminale di 480 ore.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Pazienti trattati con acido acetilsalicilico o altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

Tra i pazienti trattati regolarmente (tre o più giorni a settimana) con acido acetilsalicilico o altri FANS, l'incidenza di eventi avversi a livello del tratto gastrointestinale superiore, nei trattati con Actonel è risultata simile a quella del gruppo di controllo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso degli studi tossicologici condotti sui ratti e sui cani sono stati osservati effetti epatotossici del risedronato sodico dose dipendenti, principalmente come incremento degli enzimi, con alterazioni istologiche nel ratto. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. Tossicità testicolare è comparsa nel ratto e nel cane per esposizioni considerate superiori all'esposizione terapeutica nell'essere umano. Nei roditori è stata spesso notata comparsa di irritazione dose-dipendente alle vie aeree superiori.

Effetti simili sono stati segnalati con altri bisfosfonati. Effetti sul tratto respiratorio inferiore sono stati osservati in studi a lungo termine su roditori, tuttavia la rilevanza clinica di questi risultati non è chiara. Negli studi di tossicità riproduttiva per esposizioni prossime a quelle cliniche, sono state osservate variazioni dell'ossificazione a livello sternale e/o cranico nei feti dei ratti trattati e ipocalcemia e mortalità nelle femmine trattate che hanno partorito. Non vi è alcuna 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 unicamente su un numero limitato di conigli. La tossicità materna ha impedito lo studio di dosi maggiori. Gli studi sulla genotossicità e la carcinogenesi non hanno dimostrato alcun rischio particolare per l'essere umano.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa: Lattosio monoidrato,
Cellulosa microcristallina,
Crospovidone,
Magnesio stearato.

Rivestimento: Ferro ossido giallo E172,
Ipromellosa,
Macrogol,
Idrossipropilcellulosa,
Silice colloidale anidra,
Titanio diossido E171.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 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 di PVC opaco/alluminio da 14 compresse in una scatola di cartone, numero di compresse 14, 28 (2 x 14), 84 (6 x 14) o 10 x 14 (per uso ospedaliero).

2 blister strips perforati da 10 compresse (confezione per uso ospedaliero).

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Theramex Ireland Limited
Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock
Dublino 1, D01 YE64
Irlanda

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

5 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister - AIC 034568016
5 mg compresse rivestite con film 20 (2 x 10) compresse in blister - AIC 034568028
5 mg compresse rivestite con film 28 (2 x 14) compresse in blister - AIC 034568030
5 mg compresse rivestite con film 84 (6 x 14) compresse in blister - AIC 034568042
5 mg compresse rivestite con film 140 (10 x 14) compresse in blister - AIC 034568055

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Luglio 2000

Data del rinnovo più recente: Agosto 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TEST

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Actonel 30 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di risedronato sodico (equivalenti a 27,8 mg di acido risedronico).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 131,0 mg di lattosio monoidrato (equivalenti a 124,45 mg di lattosio).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film, ovali, bianche, con RSN impresso su un lato e 30 mg sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni Terapeutiche

Trattamento della malattia ossea di Paget.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose giornaliera raccomandata per gli adulti è di una compressa da 30 mg per via orale per 2 mesi. Se fosse necessario ripetere il trattamento (almeno due mesi dopo il primo), il nuovo trattamento può essere somministrato con la stessa dose e per la stessa durata.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in quanto la biodisponibilità, la distribuzione e l'eliminazione nei soggetti anziani (>60 anni) si sono rivelate simili a quelle nei soggetti più giovani.

Compromissione della funzionalità renale

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio 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 dei 18 anni di età a causa dell'insufficienza dei dati su sicurezza ed efficacia (vedere anche il paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

L'assorbimento di Actonel è influenzato dal cibo quindi, per assicurarne un assorbimento adeguato, i pazienti devono assumere Actonel:

- Al mattino, prima della colazione: almeno 30 minuti prima di ingerire il primo cibo, altri prodotti medicinali o bevande del giorno (eccezione fatta per l'acqua di rubinetto).

Nel caso particolare che la somministrazione prima della colazione non sia possibile, Actonel può essere assunto ogni giorno alla stessa ora, tra i pasti o alla sera attenendosi strettamente alle seguenti istruzioni per assicurarsi che Actonel sia assunto a stomaco vuoto:

- Tra i pasti: Actonel deve essere assunto almeno 2 ore prima o almeno 2 ore dopo qualsiasi cibo, prodotto medicinale o bevanda (ad eccezione dell'acqua di rubinetto.)
- Alla sera: Actonel deve essere assunto almeno 2 ore dopo l'ultimo cibo, prodotto medicinale o bevanda della giornata (eccezione fatta per l'acqua di rubinetto). Actonel deve essere assunto almeno 30 minuti prima di coricarsi.

Nel caso di omissione occasionale di una dose, Actonel può essere assunto al mattino prima della colazione, tra i pasti o alla sera come descritto nelle istruzioni sopra riportate.

La compressa deve essere deglutita intera e non sciolta o masticata. Per favorire il transito esofageo della compressa assumere Actonel con un bicchiere di acqua di rubinetto (≥ 120 ml) mantenendo il busto in posizione eretta. Una volta ingerita la compressa è necessario che i pazienti evitino di coricarsi per 30 minuti (vedere paragrafo 4.4).

I medici devono prendere in considerazione la somministrazione di supplementi di calcio e vitamina D nel caso l'apporto dietetico degli stessi non sia adeguato, particolarmente poiché il turnover osseo è molto elevato nella malattia di Paget.

4.3 Controindicazioni

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

Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza e allattamento.

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

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Cibo, bevande (eccezione fatta per l'acqua di rubinetto) e prodotti medicinali contenenti cationi polivalenti (quali calcio, magnesio, ferro e alluminio), interferiscono con l'assorbimento dei bisfosfonati e non devono essere assunti contemporaneamente ad Actonel (vedere paragrafo 4.5). Per raggiungere l'efficacia desiderata, è necessario attenersi strettamente alle istruzioni sulla somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

I bisfosfonati sono stati associati ad esofagiti, gastriti, ulcere esofagee e ulcere gastroduodenali. Si deve quindi prestare cautela:

- Nei pazienti con anamnesi positiva per disturbi all'esofago che provocano un ritardo del

- transito esofageo o dello svuotamento gastrico, come restringimento o acalasia
- Nei pazienti incapaci di mantenere il busto eretto per almeno 30 minuti dal momento in cui assumono la compressa.
 - Se il risedronato viene somministrato a pazienti con problemi, in atto o recenti, del tratto gastrointestinale superiore o dell'esofago (incluso l'esofago di Barrett diagnosticato).

I medici devono sottolineare ai pazienti l'importanza di prestare attenzione alle istruzioni sulla somministrazione e fare attenzione alla comparsa di qualsiasi segno o sintomo che indichi una possibile reazione esofagea. I pazienti devono essere informati che nel caso sviluppino sintomi di irritazione esofagea quali disfagia, dolore alla deglutizione, dolore retrosternale o comparsa/aggravamento di bruciori di stomaco, devono rivolgersi tempestivamente ad un medico.

È necessario correggere l'ipocalcemia prima dell'inizio della terapia con Actonel. È inoltre necessario correggere altri disturbi delle ossa e del metabolismo minerale (per es. disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D) quando si inizia la terapia con Actonel.

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

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

Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della mandibola 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 per suggerire 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.

È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bisfosfonati, prevalentemente in associazione a terapie a 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 bisfosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

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 con reperti di diagnostica per immagini a evidenze radiografiche di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi

femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. 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 prodotto medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

L'assunzione contemporanea di medicinali contenenti cationi polivalenti (per es. Calcio, magnesio, ferro e alluminio) interferisce con l'assorbimento di Actonel (vedere paragrafo 4.4).

Risedronato sodico non è metabolizzato a livello sistemico, non induce gli enzimi del citocromo P-450 ed ha un basso legame per le proteine.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Non esistono dati sufficienti sul trattamento delle donne in gravidanza con risedronato sodico.

Gli studi effettuati sugli animali hanno dimostrato effetti tossici sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale nell'essere umano non è noto. Studi condotti su animali indicano che una piccola quantità di risedronato sodico passa nel latte materno.

Risedronato sodico non deve essere somministrato in gravidanza o in donne che allattano al seno.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

Gli effetti indesiderati verificatisi negli studi clinici di fase III nelle donne con osteoporosi postmenopausale trattate fino a 36 mesi con risedronato alla dose di 5 mg/die (n=5.020) o con placebo (n=5.048), e considerati possibilmente o probabilmente correlati al risedronato, sono elencati utilizzando la seguente definizione (l'incidenza verso placebo è indicata tra parentesi):

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$).

Patologie del sistema nervoso

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

Patologie dell'occhio

Non comune: irite*

Patologie gastrointestinali

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

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

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

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

Esami diagnostici

Raro: alterazioni nei test di funzionalità epatica*

* Nessuna incidenza rilevante negli studi clinici di fase III nell'osteoporosi; la frequenza è basata sui dati di evento avverso/laboratorio/rechallenge provenienti da studi clinici precedenti.

In uno studio di fase III nei pazienti affetti da morbo di Paget per la valutazione di risedronato vs. etidronato (61 pazienti in ciascun gruppo) sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati aggiuntivi, considerati dallo sperimentatore possibilmente o probabilmente correlati al medicinale (incidenza superiore per risedronato che per etidronato): artralgia (9,8% vs. 8,2%); ambliopia, apnea, bronchite, colite, lesione corneale, crampi alle gambe, capogiri, secchezza oculare, sindrome influenzale, ipocalcemia, miastenia, neoplasia, nicturia, edema periferico, dolore osseo, dolore toracico, eruzione cutanea, sinusite, tinnito, e calo ponderale (tutti a 1,6% vs. 0,0%).

Parametri di laboratorio

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

Le seguenti ulteriori reazioni avverse sono state riportate durante la commercializzazione (frequenza non nota):

Patologie dell'occhio

irite, uveite

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

osteonecrosi della mandibola e/o mascella

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

Perdita di capelli e/o peli.

Disturbi del sistema immunitario
reazioni anafilattiche

Patologie epatobiliari

gravi patologie epatiche. Nella maggior parte dei casi riportati i pazienti erano in trattamento anche con altri prodotti noti per indurre patologie epatiche.

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

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

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

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

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

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

Si deve somministrare latte o antiacidi contenenti magnesio, calcio o alluminio per legare il risedronato sodico e ridurre l'assorbimento. In casi di sovradosaggio, 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: Bisfosfonati
Codice ATC M05 BA07.

Meccanismo d'azione

Risedronato sodico è un piridinilbisfosfonato che si fissa all'idrossiapatite dell'osso e inibisce il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti. Il turnover osseo viene ridotto mentre l'attività osteoblastica e la mineralizzazione ossea vengono mantenute.

Efficacia e sicurezza clinica

Malattia ossea di Paget

Nel programma di sviluppo clinico Actonel è stato studiato nei pazienti con malattia di Paget. In seguito a trattamento con Actonel 30 mg/die per 2 mesi si è osservato che:

- la fosfatasi alcalina sierica risultava normalizzata nel 77% dei pazienti, rispetto all'11% nel gruppo di controllo (etidronato 400 mg/die per 6 mesi). Sono state osservate riduzioni significative nei livelli urinari di idrossiprolina/creatinina e deossipiridinolina/creatinina.
- esami radiografici al basale e dopo 6 mesi di trattamento dimostravano una diminuzione delle lesioni osteolitiche nello scheletro appendicolare e assiale. Non si osservavano nuove fratture.

La risposta osservata era simile nei pazienti con malattia di Paget indipendentemente dai trattamenti ricevuti in passato per la malattia o dalla gravità della malattia stessa.

Il 53% dei pazienti seguiti per 18 mesi dall'inizio di un singolo ciclo di trattamento con Actonel della durata di due mesi, rimaneva nella remissione biochimica.

In uno studio clinico di confronto in donne affette da osteoporosi postmenopausale trattate con una dose prima della colazione o con una dose in altri momenti della giornata, l'aumento della densità minerale ossea della colonna vertebrale lombare è risultato statisticamente più elevato con la dose assunta prima della colazione.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del risedronato sodico sono state valutate in uno studio della durata di 3 anni (randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, multicentrico, a gruppi paralleli della durata di un anno, seguito da 2 anni di trattamento in aperto) nei pazienti pediatrici di età compresa tra 4 anni e meno di 16 anni con osteogenesi imperfetta da lieve a moderata. In questo studio, i pazienti che pesavano tra i 10 e i 30 kg hanno ricevuto 2,5 mg al giorno di risedronato ed i pazienti che pesavano più di 30 kg hanno ricevuto 5 mg al giorno di risedronato.

Dopo il completamento della sua fase randomizzata, in doppio cieco, controllata verso placebo, della durata di un anno, è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo della DMO della colonna lombare nel gruppo risedronato rispetto al gruppo placebo; tuttavia è stato osservato un aumento del numero di pazienti con almeno 1 nuova frattura vertebrale morfometrica (valutata radiograficamente), nel gruppo risedronato rispetto al placebo. Durante il periodo di un anno in doppio cieco, la percentuale di pazienti che ha riportato fratture cliniche era del 30,9% nel gruppo risedronato e del 49,0% nel gruppo placebo. Nel periodo in aperto quando tutti i pazienti hanno ricevuto risedronato (dal mese 12 al mese 36), sono state riportate fratture cliniche dal 65,3% dei pazienti inizialmente randomizzati nel gruppo placebo e dal 52,9% dei pazienti inizialmente randomizzati nel gruppo risedronato. Nel complesso, i risultati non supportano l'utilizzo di risedronato sodico in pazienti pediatrici affetti da osteogenesi imperfetta da lieve a moderata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento di una dose orale è relativamente rapido (t_{max} ~1 ora) ed è indipendente dalla dose nell'ambito dei dosaggi studiati (da 2,5 a 30 mg). 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 *steady state* nell'essere umano è di 6,3 l/kg. La frazione di medicinale legata alle proteine del plasma è di circa il 24%.

Biotrasformazione

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 è 122 ml/min: la differenza è probabilmente attribuibile alla clearance dovuta all'adsorbimento sull'osso. La clearance renale non è dipendente dalla concentrazione ed esiste una relazione lineare tra la clearance renale e la creatinina clearance. Il risedronato sodico non assorbito viene eliminato immutato attraverso le feci. Dopo somministrazione orale la curva concentrazione-tempo mostra tre fasi di eliminazione con una emivita terminale di 480 ore.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso degli studi tossicologici condotti sui ratti e sui cani sono stati osservati effetti epatotossici del risedronato sodico dose dipendenti, principalmente come incremento degli enzimi, con alterazioni istologiche nel ratto. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. Tossicità testicolare è comparsa nel ratto e nel cane per esposizioni considerate superiori all'esposizione terapeutica nell'essere umano alla dose orale di 20 mg/kg/die e 8 mg/kg/die, rispettivamente. Nei roditori è stata spesso notata comparsa di irritazione dose-dipendente alle vie aeree superiori.

Effetti simili sono stati segnalati con altri bisfosfonati. Effetti sul tratto respiratorio inferiore sono stati osservati in studi a lungo termine su roditori, tuttavia la rilevanza clinica di questi risultati non è chiara. Negli studi di tossicità riproduttiva per esposizioni prossime a quelle cliniche, sono state osservate variazioni dell'ossificazione a livello sternale e/o cranico nei feti dei ratti trattati e ipocalcemia e mortalità nelle femmine trattate che hanno partorito. Non vi è alcuna 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 unicamente su un numero limitato di conigli. La tossicità materna ha impedito lo studio di dosi maggiori. Gli studi sulla genotossicità e la carcinogenesi non hanno dimostrato alcun rischio particolare per l'essere umano.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa: Lattosio monoidrato,
Cellulosa microcristallina,
Crospovidone,
Magnesio stearato.

Rivestimento: Ipromellosa,
Macrogol,
Idrossipropilcellulosa,
Silice colloidale anidra,
Titanio diossido E171.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 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 di PVC opaco/alluminio da 14 compresse in una scatola di cartone, numero di compresse 28 (2 x 14) e 14 (1 x 14).

Campione gratuito – Blister di PVC opaco/alluminio da 3 compresse in una scatola di cartone, numero di compresse 3 (1 x 3).

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Theramex Ireland Limited
Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock
Dublino 1, D01 YE64
Irlanda

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

30 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister - AIC n. 034568067
30 mg compresse rivestite con film 28 (2 x 14) compresse in blister - AIC n. 034568079

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Luglio 2000
Data del rinnovo più recente: Agosto 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Actonel 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(i) con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 126,0 mg di lattosio monoidrato (equivalenti a 119,7 mg di lattosio).

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, ovale, arancio chiaro di 11,7 x 5,8 mm con RSN impresso su un lato e 35 mg sull'altro.

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 di una compressa da 35 mg per via orale, una volta ogni 7 giorni. La compressa deve essere assunta nello stesso giorno di ogni settimana.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in quanto la biodisponibilità, la distribuzione e l'eliminazione nei soggetti anziani (>60 anni) si sono rivelate simili a quelle nei soggetti più

giovani.

Ciò è stato dimostrato anche in pazienti molto anziane, ovvero di 75 anni ed oltre nella popolazione in postmenopausa.

Compromissione della funzionalità renale

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio 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 dei 18 anni di età a causa dell'insufficienza dei dati su sicurezza ed efficacia (vedere anche il paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

L'assorbimento del risedronato sodico è influenzato dall'assunzione di cibo quindi, per assicurarne un assorbimento adeguato, i pazienti devono assumere Actonel 35 mg:

- Al mattino prima della colazione: almeno 30 minuti prima del primo cibo, medicinale o bevanda del giorno (eccezione fatta per l'acqua di rubinetto).

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

La compressa deve essere deglutita intera e non sciolta o masticata. Per favorire il transito esofageo della compressa, assumere Actonel 35 mg con un bicchiere di acqua di rubinetto (≥ 120 ml) mantenendo il busto in posizione eretta. Una volta ingerita la compressa è necessario che i pazienti evitino di coricarsi per 30 minuti (vedere paragrafo 4.4). L'integrazione di calcio e vitamina D deve essere considerata 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, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

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 d'impiego

Cibo, bevande (eccezione fatta per l'acqua di rubinetto) e prodotti medicinali contenenti cationi polivalenti (quali calcio, magnesio, ferro ed alluminio) interferiscono con l'assorbimento dei bisfosfonati e non devono essere assunti contemporaneamente ad Actonel 35 mg (vedere paragrafo 4.5). Per raggiungere l'efficacia desiderata, è necessario attenersi strettamente alle istruzioni sulla somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

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

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

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

I bisfosfonati sono stati associati ad esofagiti, gastriti, ulcere esofagee e ulcere gastroduodenali. Si deve quindi prestare la massima attenzione:

- Nei pazienti con anamnesi positiva per disturbi all'esofago che provocano un ritardo del transito esofageo o dello svuotamento gastrico, come restringimento o acalasia.
- Nei pazienti incapaci di mantenere il busto eretto per almeno 30 minuti dal momento in cui assumono la compressa.
- Se il risedronato viene somministrato a pazienti con problemi in atto o recenti del tratto gastrointestinale superiore o esofago (incluso l'esofago di Barrett diagnosticato).

I medici devono sottolineare ai pazienti l'importanza di prestare attenzione alle istruzioni sulla somministrazione e fare attenzione alla comparsa di qualsiasi segno o sintomo che indichi una possibile reazione esofagea. I pazienti devono essere informati che nel caso sviluppino sintomi di irritazione esofagea quali disfagia, dolore alla deglutizione, dolore retrosternale o comparsa/aggravamento di bruciori di stomaco, devono rivolgersi tempestivamente ad un medico.

È necessario correggere l'ipocalcemia prima dell'inizio della terapia con Actonel 35 mg. È inoltre necessario correggere altri disturbi del metabolismo minerale e osseo (quali disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D) quando si inizia la terapia con Actonel 35 mg.

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

L'osteonecrosi della mandibola e/o mascella è stata anche riportata in pazienti con osteoporosi in trattamento con i bisfosfonati orali.

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

Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della mandibola 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 per suggerire 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.

È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bisfosfonati, prevalentemente in associazione a terapie a 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 bisfosfonati che presentano sintomi a carico

dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

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 con reperti di diagnostica per immagini a evidenze radiografiche di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. 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 prodotto medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi 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 (es. calcio, magnesio, ferro ed alluminio) interferisce con l'assorbimento del risedronato sodico (vedere paragrafo 4.4).

Risedronato sodico non è metabolizzato a livello sistemico, non induce gli enzimi del citocromo P-450 e ha un basso legame per le proteine.

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 antiinfiammatori 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 farmaci antiinfiammatori non steroidei. Tra i pazienti trattati regolarmente con acido acetilsalicilico o FANS (3 o più giorni alla settimana), l'incidenza di eventi avversi a carico del tratto gastrointestinale superiore nei pazienti trattati con risedronato sodico è risultata simile a quella nel gruppo di controllo.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non vi sono dati sufficienti sull'uso di risedronato sodico in donne in gravidanza. Studi effettuati sugli animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'essere umano non è noto. Studi condotti su animali indicano che una piccola quantità di risedronato sodico passa nel latte materno.

Risedronato sodico non deve essere somministrato in gravidanza o in donne che allattano al seno.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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 sodico alla dose di 5 mg/die (n=5.020) o con placebo (n=5.048), e considerati possibilmente o probabilmente correlati al risedronato sodico, sono elencati utilizzando la seguente definizione (l'incidenza verso placebo è indicata tra parentesi): molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$).

Patologie del sistema nervoso:

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

Patologie dell'occhio:

Non comune: irite*

Patologie gastrointestinali:

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

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

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

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

Esami diagnostici:

Raro: anomalità nei test di funzionalità epatica*

* Nessuna incidenza rilevante dagli studi clinici di fase III nell'osteoporosi; la frequenza è basata sui dati di evento avverso/laboratorio/rechallenge provenienti da studi clinici precedenti.

In uno studio multicentrico, in doppio cieco, della durata di 1 anno, di confronto tra risedronato sodico 5 mg al giorno (n=480) e risedronato sodico 35 mg una volta alla settimana (n=485) nelle donne in postmenopausa affette da osteoporosi, i profili complessivi di tollerabilità e sicurezza sono risultati simili. Sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati aggiuntivi considerati dallo sperimentatore come possibilmente o probabilmente correlati al medicinale (incidenza maggiore

nel gruppo risedronato 35 mg rispetto al gruppo risedronato sodico 5 mg): disturbi gastrointestinali (1,6 % vs. 1,0 %) e dolore (1,2 % vs. 0,8 %)

In uno studio della durata di 2 anni condotto negli uomini affetti da osteoporosi, i profili complessivi di sicurezza e tollerabilità tra il gruppo sottoposto a trattamento ed 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.

Le seguenti ulteriori reazioni avverse sono state riportate durante la commercializzazione (frequenza non nota):

Patologie dell'occhio

irite, uveite

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

osteonecrosi della mandibola e/o mascella

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

reazioni cutanee e di ipersensibilità, compresi angioedema, rash generalizzato, orticaria e reazioni cutanee bollose, di cui alcune gravi inclusi casi isolati di sindrome di Stevens Johnson, di necrolisi epidermica tossica e vasculite leucocitoclastica.

Perdita di capelli e/o peli.

Disturbi del sistema immunitario

reazioni anafilattiche

Patologie epatobiliari

gravi patologie epatiche. Nella maggior parte dei casi riportati i pazienti erano in trattamento anche con altri prodotti noti per indurre patologie epatiche.

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

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

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

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

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

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

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

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: Bisfosfonati.

Codice ATC: M05BA07.

Meccanismo d'azione

Risedronato sodico è un piridinilbisfosfonato che si fissa all'idrossiapatite dell'osso e inibisce il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti. Il turnover osseo viene ridotto mentre l'attività osteoblastica e la mineralizzazione ossea vengono mantenute.

Effetti farmacodinamici

In studi preclinici, il risedronato sodico ha mostrato una potente azione anti-osteoclastica e antiassorbimento, determinando un aumento dose dipendente della massa ossea e della resistenza biomeccanica dell'osso. L'attività del risedronato sodico è stata confermata da misurazioni degli indici biochimici del turnover osseo durante studi farmacodinamici e clinici. In studi condotti su donne in postmenopausa, sono state osservate diminuzioni degli indici biochimici del turnover osseo entro il primo mese che hanno raggiunto il livello massimo entro 3-6 mesi. Le diminuzioni di tali indici sono risultate simili con Actonel 35 mg e Actonel 5 mg/die dopo 12 mesi.

In uno studio negli uomini affetti da osteoporosi, le diminuzioni degli indici biochimici del turnover osseo sono state osservate già dopo 3 mesi e si sono continuate ad osservare a 24 mesi.

Efficacia e sicurezza clinica

Trattamento dell'Osteoporosi Postmenopausale

Molti 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 maggior incidenza di fratture. Il rischio di fratture aumenta con l'aumentare dei fattori di rischio.

In base agli effetti sulla DMO a livello della colonna vertebrale lombare, Actonel 35 mg/settimana (n=485) si è dimostrato equivalente ad Actonel 5 mg/die (n=480) nel corso di uno studio multicentrico, in doppio cieco, della durata di un anno, in donne in postmenopausa affette da osteoporosi.

Il programma di sviluppo clinico di risedronato sodico a dosaggio giornaliero 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 arruolato donne in postmenopausa d'età inferiore agli 85 anni con fratture vertebrali al basale. Risedronato sodico 5 mg al giorno somministrato per 3 anni ha determinato la riduzione del rischio di nuove fratture vertebrali rispetto al gruppo di controllo. In donne con almeno 2 fratture vertebrali o 1 frattura vertebrale, la riduzione del rischio relativo di nuove fratture è stata del 49 % e del 41 % rispettivamente (l'incidenza di nuove fratture vertebrali con risedronato sodico è stata del 18,1 % e 11,3 % rispettivamente, mentre con placebo del 29 % e 16,3 % rispettivamente). L'effetto del trattamento è stato osservato già dalla fine del primo anno di terapia. I benefici sono stati dimostrati anche in donne con fratture multiple al basale. Risedronato sodico 5 mg al giorno ha anche ridotto la perdita staturale annua rispetto al gruppo di controllo.
- Due ulteriori studi controllati verso placebo hanno arruolato donne in postmenopausa d'età superiore ai 70 anni con o senza fratture vertebrali al basale. Sono state arruolate donne di 70-79 anni con un T-score della DMO del collo del femore <-3 DS (secondo la scala di riferimento fornita dal produttore e corrispondente a -2,5 DS NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey)) ed almeno un altro fattore di rischio. Le donne con 80 o più anni potevano essere arruolate sulla base di almeno un fattore di rischio di tipo non scheletrico per la frattura dell'anca o in base ad una diminuita densità minerale ossea 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 mg e 5 mg sono stati combinati. I risultati seguenti si basano solo sull'analisi a posteriori di sottogruppi di pazienti scelti da casi clinici o sull'attuale definizione di osteoporosi:
 - In un sottogruppo di pazienti con il T-score della DMO del collo del femore $\leq -2,5$ DS (NHANES III) e con almeno una frattura vertebrale al basale, il risedronato sodico somministrato per tre anni ha ridotto il rischio di frattura dell'anca nel 46 % dei casi rispetto al gruppo di controllo (l'incidenza delle fratture d'anca nei gruppi trattati con risedronato sodico 2,5 mg e 5 mg è stata del 3,8 %, con placebo del 7,4 %);
 - I dati suggeriscono che nei pazienti più anziani (≥ 80 anni) può essere osservata una protezione più limitata. Questo 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 ed in pazienti con diminuita DMO del collo del femore con o senza fratture vertebrali.
- Risedronato sodico 5 mg al giorno somministrato per 3 anni ha incrementato la densità minerale ossea (DMO) della colonna lombare, del collo del femore, del trocantere e del polso rispetto al gruppo di controllo e ha mantenuto la densità ossea a livello del terzo distale del radio.
- Nell'anno successivo all'interruzione della terapia, dopo tre anni di trattamento con risedronato sodico 5 mg al giorno, si è osservata una rapida 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 mostrato 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 indicare l'assenza di effetti dannosi sulla qualità dell'osso.

Rilevamenti endoscopici effettuati su di un certo numero di pazienti, sia in terapia con risedronato sodico sia appartenenti al gruppo di controllo, affette da vari disturbi gastrointestinali di entità da moderata a grave, non hanno evidenziato ulcere esofagee, gastriche o duodenali correlabili alla

terapia, sebbene nel gruppo risedronato sodico si siano osservati non comunemente casi di duodenite.

Trattamento dell'Osteoporosi negli uomini

Risedronato sodico 35 mg una volta alla settimana si è dimostrato efficace in uomini con osteoporosi (di età compresa tra 36 ed 84 anni) in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 2 anni, condotto in 284 pazienti (risedronato sodico 35 mg n=191). Tutti i pazienti hanno ricevuto un'integrazione di calcio e vitamina D.

Gli aumenti della DMO sono stati osservati già dopo 6 mesi dall'inizio del trattamento con risedronato sodico. Risedronato sodico 35 mg una volta alla settimana ha prodotto incrementi medi della DMO della colonna lombare, collo del femore, trocantere e dell'anca, rispetto al placebo dopo 2 anni di trattamento.

In questo studio non è stata dimostrata l'efficacia antifratturativa.

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 (randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, multicentrico, a gruppi paralleli della durata di un anno, seguito da 2 anni di trattamento in aperto) nei pazienti pediatrici di età compresa tra 4 anni e meno di 16 anni con osteogenesi imperfetta da lieve a moderata. In questo studio, i pazienti che pesavano tra i 10 e i 30 kg hanno ricevuto 2,5 mg al giorno di risedronato ed i pazienti che pesavano più di 30 kg hanno ricevuto 5 mg al giorno di risedronato.

Dopo il completamento della sua fase randomizzata, in doppio cieco, controllata verso placebo, della durata di un anno, è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo della DMO della colonna lombare nel gruppo risedronato rispetto al gruppo placebo; tuttavia è stato osservato un aumento del numero di pazienti con almeno 1 nuova frattura vertebrale morfometrica (valutata radiograficamente), nel gruppo risedronato rispetto al placebo. Durante il periodo di un anno in doppio cieco, la percentuale di pazienti che ha riportato fratture cliniche era del 30,9% nel gruppo risedronato e del 49,0% nel gruppo placebo. Nel periodo in aperto quando tutti i pazienti hanno ricevuto risedronato (dal mese 12 al mese 36), sono state riportate fratture cliniche dal 65,3% dei pazienti inizialmente randomizzati nel gruppo placebo e dal 52,9% dei pazienti inizialmente randomizzati nel gruppo risedronato. Nel complesso, i risultati non supportano l'utilizzo di risedronato sodico in pazienti pediatrici affetti da osteogenesi imperfetta da lieve a moderata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento di una dose orale è relativamente rapido ($t_{max} \sim 1$ ora) ed è indipendente dalla dose nell'ambito dei dosaggi studiati (studio con dose singola da 2,5 a 30 mg; studi con dosaggi multipli da 2,5 a 5 mg/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 steady state nell'essere umano è di 6,3 l/kg. La frazione di medicinale legata alle proteine del plasma è di circa il 24 %.

Biotrasformazione

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'adsorbimento sull'osso. La clearance renale non è dipendente dalla concentrazione ed esiste una relazione lineare tra la clearance renale e la clearance della creatinina. Risedronato sodico non assorbito viene eliminato immutato attraverso le feci. Dopo somministrazione orale la curva concentrazione-tempo mostra tre fasi di eliminazione con una emivita terminale di 480 ore.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Pazienti trattati con acido acetilsalicilico o altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

Tra i pazienti che assumevano regolarmente (3 o più giorni a settimana) acido acetilsalicilico o altri FANS, 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 (vedere paragrafo 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso degli studi tossicologici condotti sui ratti e sui cani, sono stati osservati effetti epatotossici del risedronato sodico dose dipendenti, principalmente come incremento degli enzimi, con alterazioni istologiche nel ratto. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. Tossicità testicolare è comparsa nel ratto e nel cane per esposizioni considerate superiori all'esposizione terapeutica nell'essere umano. Nei roditori è stata spesso notata comparsa di irritazione dose-dipendente alle vie aeree superiori. Effetti simili sono stati segnalati con altri bisfosfonati. Effetti sul tratto respiratorio inferiore sono stati osservati in studi a lungo termine su roditori, tuttavia la rilevanza clinica di questi risultati non è chiara. Negli studi di tossicità riproduttiva per esposizioni prossime a quelle cliniche, sono state osservate variazioni dell'ossificazione a livello sternale e/o cranico nei feti dei ratti trattati e ipocalcemia e mortalità nelle femmine trattate che hanno partorito. Non vi è alcuna 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: Lattosio monoidrato,
Cellulosa microcristallina,
Crospovidone,
Magnesio stearato.

Rivestimento: Ferro ossido giallo E172,

Ferro ossido rosso E172,
Ipromellosa,
Macrogol,
Idrossipropilcellulosa,
Silice colloidale anidra,
Titanio diossido E171.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 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 di PVC trasparente/alluminio in una scatola di cartone.
Blister in confezioni contenenti 1, 2, 4, 10, 12 o 16 compresse.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Theramex Ireland Limited
Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock
Dublino 1, D01 YE64
Irlanda

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

35 mg compresse rivestite con film	1 compressa in blister PVC/AL	- AIC n. 034568081	
35 mg compresse rivestite con film	2 compresse in blister PVC/AL	- AIC n. 034568093	
35 mg compresse rivestite con film	4 compresse in blister PVC/AL	- AIC n. 034568105	
35 mg compresse rivestite con film	10 compresse in blister PVC/AL	- AIC n. 034568117	
35 mg compresse rivestite con film	12 (3 x 4) compresse in blister PVC/AL	- AIC n. 034568129	n.
35 mg compresse rivestite con film	16 (4 x 4) compresse in blister PVC/AL	- AIC n. 034568131	n.

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 11 Novembre 2003

Data del rinnovo più recente: 02 Aprile 2013

1. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Actonel 75 mg compresse rivestite con film.

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, ovale, rosa di 11,7 x 5,8 mm con RSN impresso su un lato e 75 mg sull'altro.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni Terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in quanto la biodisponibilità, la distribuzione e l'eliminazione nei soggetti anziani (>60 anni) si sono rivelate simili a quelle nei soggetti più giovani. Ciò è stato dimostrato anche in pazienti molto anziane, ovvero di 75 anni ed oltre nella popolazione in postmenopausa.

Compromissione della funzionalità renale

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio 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 dei 18 anni di età a causa dell'insufficienza dei dati su sicurezza ed efficacia (vedere anche il paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

- L'assorbimento del risedronato sodico è influenzato dall'assunzione di cibo e di cationi polivalenti (vedere paragrafo 4.5), quindi, per assicurarne un assorbimento adeguato, i pazienti devono assumere Actonel 75 mg prima della colazione: almeno 30 minuti prima del primo cibo, altro medicinale o bevanda del giorno (eccezione fatta per l'acqua di rubinetto). L'acqua di rubinetto è l'unica bevanda che deve essere assunta con la compressa di Actonel 75 mg. Si tenga presente che alcune acque minerali possono contenere una maggiore concentrazione di calcio e quindi non devono essere utilizzate (vedere paragrafo 5.2).
- I pazienti devono essere informati che nel caso dimentichino di assumere una compressa di Actonel 75 mg devono prenderla la mattina successiva al giorno in cui se la ricordano, a meno che l'intervallo di tempo che intercorre fino alle successive dosi mensili previste sia inferiore a 7 giorni. I pazienti devono poi riprendere l'assunzione di Actonel 75 mg nei due giorni consecutivi al mese nel giorno in cui la compressa viene assunta abitualmente.
- Se le successive dosi mensili di Actonel 75 mg sono previste entro 7 giorni, i pazienti devono attendere fino alla dose mensile successiva e continuare quindi ad assumere Actonel 75 mg per due giorni consecutivi ogni mese come prestabilito in origine.
- Non si devono assumere tre compresse durante la stessa settimana.

La compressa deve essere deglutita intera e non sciolta o masticata. Per favorire il transito esofageo della compressa, assumere Actonel 75 mg con un bicchiere di acqua di rubinetto (≥ 120 ml) mantenendo il busto in posizione eretta. Una volta ingerita la compressa è necessario che i pazienti evitino di coricarsi per 30 minuti (vedere paragrafo 4.4).

L'integrazione di calcio e vitamina D deve essere considerata 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, in particolare dopo 5 o più anni d'uso.

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 d'impiego

Cibo, bevande (eccezione fatta per l'acqua di rubinetto) e prodotti medicinali contenenti cationi polivalenti (quali calcio, magnesio, ferro e alluminio) interferiscono con l'assorbimento dei bisfosfonati e non devono essere assunti contemporaneamente ad Actonel 75 mg (vedere paragrafo 4.5). Per raggiungere l'efficacia desiderata, è necessario attenersi strettamente alle istruzioni sulla somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

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

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

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

I bisfosfonati sono stati associati ad esofagiti, gastriti, ulcere esofagee e ulcere gastroduodenali. Si deve quindi prestare cautela:

- In pazienti con anamnesi positiva per disturbi all'esofago che provocano un ritardo del transito esofageo o dello svuotamento gastrico, come restringimento o acalasia.
- In pazienti incapaci di mantenere il busto eretto per almeno 30 minuti dal momento in cui assumono la compressa.
- Se il risedronato viene somministrato a pazienti con problemi in atto o recenti del tratto gastrointestinale superiore o dell'esofago (incluso l'esofago di Barrett diagnosticato).

I medici devono sottolineare ai pazienti l'importanza di prestare attenzione alle istruzioni sulla somministrazione e fare attenzione alla comparsa di qualsiasi segno o sintomo che indichi una possibile reazione esofagea. I pazienti devono essere informati che, nel caso sviluppino sintomi di irritazione esofagea quali disfagia, dolore alla deglutizione, dolore retrosternale o comparsa/aggravamento di bruciori di stomaco, devono rivolgersi tempestivamente ad un medico.

È necessario correggere l'ipocalcemia prima dell'inizio della terapia con Actonel 75 mg. È inoltre necessario correggere altri disturbi del metabolismo minerale e osseo (quali disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D) quando si inizia la terapia con Actonel 75 mg.

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

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

Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che hanno sviluppato osteonecrosi della mandibola 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 per suggerire 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.

È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bisfosfonati, prevalentemente in associazione a terapie a 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 bisfosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

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 con reperti di diagnostica per immagini a evidenze radiografiche di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. 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 meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati condotti studi 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 (es. calcio, magnesio, ferro ed alluminio) interferisce con l'assorbimento del risedronato sodico (vedere paragrafo 4.4).

Risedronato sodico non è metabolizzato a livello sistemico, non induce gli enzimi del citocromo P-450 e ha un basso legame alle proteine.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

Risedronato sodico non deve essere somministrato in gravidanza o in donne che allattano al seno.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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 sodico alla dose di 5 mg/die (n=5.020) o con placebo (n=5.048), e considerati possibilmente o probabilmente correlati al risedronato sodico, sono elencati utilizzando la seguente definizione (l'incidenza verso placebo è indicata tra parentesi): molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$).

Patologie del sistema nervoso

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

Patologie dell'occhio

Non comune: irite*

Patologie gastrointestinali

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

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

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

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

Esami diagnostici

Raro: anomalie nei test di funzionalità epatica*

* Nessuna incidenza rilevante dagli studi clinici di fase III nell'osteoporosi; la frequenza è basata sui dati di evento avverso/laboratorio/rechallenge provenienti da studi clinici precedenti.

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

Patologie gastrointestinali

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

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

Parametri di laboratorio

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

Le seguenti ulteriori reazioni avverse sono state riportate durante la commercializzazione (frequenza non nota):

Patologie dell'occhio

irite, uveite

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

osteonecrosi della mandibola e/o mascella

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

Perdita di capelli e/o peli

Disturbi del sistema immunitario

reazioni anafilattiche

Patologie epatobiliari

gravi patologie epatiche. Nella maggior parte dei casi riportati i pazienti erano in trattamento anche con altri prodotti noti per indurre patologie epatiche.

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

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

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

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

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

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

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

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: Bisfosfonati, Codice ATC: M05BA07.

Meccanismo d'azione

Risedronato sodico è un piridinilbisfosfonato che si fissa all'idrossiapatite dell'osso e inibisce il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti. Il turnover osseo viene ridotto mentre l'attività osteoblastica e la mineralizzazione ossea vengono mantenute.

Effetti farmacodinamici

In studi preclinici, il risedronato sodico ha mostrato una potente azione anti-osteoclastica e anti-riassorbimento, determinando un aumento dose dipendente della massa ossea e della resistenza biomeccanica dell'osso. L'attività del risedronato sodico è stata confermata da misurazioni degli indici biochimici del turnover osseo durante studi farmacodinamici e clinici. In studi condotti su donne in postmenopausa, sono state osservate diminuzioni degli indici biochimici del turnover osseo entro il primo mese che hanno raggiunto il livello massimo entro 3-6 mesi. In uno studio della durata di due anni, le diminuzioni degli indici biochimici del turnover osseo (collagene urinario N-telopeptide cross-linked e fosfatasi alcalina sierica osso-specifica) erano simili tra le compresse di risedronato sodico 75 mg per due giorni consecutivi al mese e le compresse di risedronato sodico 5 mg/die a 24 mesi.

Efficacia e sicurezza clinica

Trattamento dell'Osteoporosi Postmenopausale

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

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

Il programma di sviluppo clinico di risedronato sodico 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 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 arruolato donne in postmenopausa d'età inferiore agli 85 anni con fratture vertebrali al basale. Risedronato sodico 5 mg al giorno somministrato per 3 anni ha determinato la riduzione del rischio di nuove fratture vertebrali rispetto al gruppo di controllo. In donne con almeno 2 fratture vertebrali o 1 frattura vertebrale, la riduzione del rischio relativo di nuove fratture è stata del 49 % e del 41 % rispettivamente (l'incidenza di nuove fratture vertebrali con risedronato sodico è stata del 18,1 % e 11,3 % rispettivamente, mentre con placebo del 29 % e 16,3 % rispettivamente). L'effetto del trattamento è stato osservato già dalla fine del primo anno di terapia. I benefici sono stati dimostrati anche in donne con fratture multiple al basale. Risedronato sodico 5 mg al giorno ha anche ridotto la perdita annua della statura rispetto al gruppo di controllo.
- Due ulteriori studi controllati verso placebo hanno arruolato donne in postmenopausa d'età superiore ai 70 anni con o senza fratture vertebrali al basale. Sono state arruolate donne di 70-79 anni con un T-score della DMO del collo del femore <-3 DS (secondo la scala di riferimento fornita dal produttore e corrispondente a -2,5 DS NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey)) ed almeno un altro fattore di rischio. Le donne con 80 o più anni potevano essere arruolate sulla base di almeno un fattore di rischio di tipo non scheletrico per la frattura dell'anca o in base ad una diminuita densità minerale ossea 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 mg e 5 mg sono stati combinati. I risultati seguenti si basano solo sull'analisi a posteriori di sottogruppi di pazienti scelti da casi clinici o sull'attuale definizione di osteoporosi:
 - In un sottogruppo di pazienti con il T-score della DMO del collo del femore $\leq -2,5$ DS (NHANES III) e con almeno una frattura vertebrale al basale, il risedronato sodico somministrato per tre anni ha ridotto il rischio di frattura dell'anca nel 46 % dei casi rispetto al gruppo di controllo (l'incidenza delle fratture d'anca nei gruppi trattati con risedronato sodico 2,5 mg e 5 mg è stata del 3,8 %, con placebo del 7,4 %);
 - I dati suggeriscono che nei pazienti più anziani (≥ 80 anni) può essere osservata una protezione più limitata. Questo 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 ed in pazienti con diminuita DMO del collo del femore con o senza fratture vertebrali.
- Risedronato sodico 5 mg al giorno somministrato per 3 anni ha incrementato la densità minerale ossea (DMO) della colonna lombare, del collo del femore, del trocantere e del polso rispetto al gruppo di controllo e ha mantenuto la densità ossea a livello del terzo distale del radio.
- Nell'anno successivo all'interruzione della terapia, dopo tre anni di trattamento con risedronato sodico 5 mg al giorno, si è osservata una rapida 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 mostrato 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 indicare l'assenza di effetti dannosi sulla qualità dell'osso.

Rilevamenti endoscopici effettuati su di un certo numero di pazienti, sia in terapia con risedronato sodico sia appartenenti al gruppo di controllo, affette da vari disturbi gastrointestinali di entità da moderata a grave, non hanno evidenziato ulcere esofagee, gastriche o duodenali correlabili alla terapia, sebbene nel gruppo risedronato sodico si siano osservati non comunemente casi di duodenite.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del risedronato sodico sono state valutate in uno studio della durata di 3 anni (randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, multicentrico, a gruppi paralleli della durata di un anno, seguito da 2 anni di trattamento in aperto) nei pazienti pediatrici di età compresa tra 4 anni e meno di 16 anni con osteogenesi imperfetta da lieve a moderata. In questo studio, i pazienti che pesavano tra i 10 e i 30 kg hanno ricevuto 2,5 mg al giorno di risedronato ed i pazienti che pesavano più di 30 kg hanno ricevuto 5 mg al giorno di risedronato.

Dopo il completamento della sua fase randomizzata, in doppio cieco, controllata verso placebo, della durata di un anno, è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo della DMO della colonna lombare nel gruppo risedronato rispetto al gruppo placebo; tuttavia è stato osservato un aumento del numero di pazienti con almeno 1 nuova frattura vertebrale morfometrica (valutata radiograficamente), nel gruppo risedronato rispetto al placebo. Durante il periodo di un anno in doppio cieco, la percentuale di pazienti che ha riportato fratture cliniche era del 30,9% nel gruppo risedronato e del 49,0% nel gruppo placebo. Nel periodo in aperto quando tutti i pazienti hanno ricevuto risedronato (dal mese 12 al mese 36), sono state riportate fratture cliniche dal 65,3% dei pazienti inizialmente randomizzati nel gruppo placebo e dal 52,9% dei pazienti inizialmente randomizzati nel gruppo risedronato. Nel complesso, i risultati non supportano l'utilizzo di risedronato sodico in pazienti pediatrici affetti da osteogenesi imperfetta da lieve a moderata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento di una dose orale è relativamente rapido (t_{max} ~1 ora) ed è indipendente dalla dose nell'ambito dei dosaggi studiati (studio con dose singola da 2,5 a 30 mg; studi con dosaggi multipli da 2,5 a 5 mg/die e fino a 75 mg per due giorni consecutivi al mese). La biodisponibilità orale della compressa è mediamente dello 0,63 % e diminuisce quando il risedronato sodico viene somministrato con il cibo. Rispetto ad un digiuno di 4 ore dopo la dose, la biodisponibilità è diminuita rispettivamente di circa il 50 % e 30 % quando la colazione è stata consumata 30 minuti o 1 ora dopo la somministrazione di una compressa di risedronato. E' stata osservata una diminuzione della biodisponibilità di circa il 60 % quando la compressa da 75 mg è stata assunta con acqua dura rispetto all'acqua a basso contenuto di minerali.

La biodisponibilità è risultata simile in uomini e donne.

Distribuzione

Il volume di distribuzione medio allo steady state nell'essere umano è di 6,3 l/kg. La frazione di medicinale legata alle proteine del plasma è di circa il 24 %.

Biotrasformazione

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'adsorbimento sull'osso. La clearance renale

non è dipendente dalla concentrazione ed esiste una relazione lineare tra la clearance renale e la clearance della creatinina. Risedronato sodico non assorbito viene eliminato immutato attraverso le feci. Dopo somministrazione orale la curva concentrazione-tempo mostra tre fasi di eliminazione con una emivita terminale di 480 ore.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Pazienti trattati con acido acetilsalicilico o altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

Tra i pazienti che assumevano regolarmente (3 o più giorni a settimana) acido acetilsalicilico o altri 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 (vedere paragrafo 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso degli studi tossicologici condotti sui ratti e sui cani, sono stati osservati effetti epatotossici del risedronato sodico dose dipendenti, principalmente come incremento degli enzimi, con alterazioni istologiche nel ratto. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. Tossicità testicolare si è riscontrata nel ratto e nel cane per esposizioni considerate superiori all'esposizione terapeutica nell'essere umano. Nei roditori è stata spesso notata comparsa di irritazione dose-dipendente alle vie aeree superiori. Effetti simili sono stati segnalati con altri bisfosfonati. Effetti sul tratto respiratorio inferiore sono stati osservati in studi a lungo termine su roditori, tuttavia la rilevanza clinica di questi risultati non è chiara. Negli studi di tossicità riproduttiva per esposizioni prossime a quelle cliniche, sono state osservate variazioni dell'ossificazione a livello sternale e/o cranico nei feti dei ratti trattati e ipocalcemia e mortalità nelle femmine trattate che hanno partorito. Non vi è alcuna 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:

cellulosa microcristallina,
crospovidone A,
magnesio stearato.

Rivestimento:

ipromellosa,
macrogol 400, macrogol 8000,
idrossipropilcellulosa,
silice colloidale anidra,
titanio diossido (E171),
ferro ossido rosso (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 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 di PVC trasparente/alluminio in una scatola di cartone.
Blister in confezioni contenenti 2, 4, 6 o 8 compresse.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Theramex Ireland Limited
Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock
Dublino 1, D01 YE64
Irlanda

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

75 mg compresse rivestite con film 2 compresse in blister PVC/AL – AIC n. 034568143
75 mg compresse rivestite con film 4 compresse in blister PVC/AL – AIC n. 034568156
75 mg compresse rivestite con film 6 compresse in blister PVC/AL – AIC n. 034568168
75 mg compresse rivestite con film 8 compresse in blister PVC/AL – AIC n. 034568170

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Luglio 2008
Data del rinnovo più recente: 02 Aprile 2013

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

5 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Actonel 35 mg compresse gastroresistenti

6 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene 35 mg di risedronato sodico (equivalenti a 32,5 mg di acido risedronico).

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

7 FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

Compressa gastroresistente, ovale, gialla, con "EC 35" inciso su un lato.

Le dimensioni della compressa sono le seguenti: larghezza 13 mm, lunghezza 6 mm.

8 INFORMAZIONI CLINICHE

8.1 Indicazioni terapeutiche

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

8.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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

Popolazioni speciali

Anziani

Negli studi condotti sull'osteoporosi postmenopausale, il 59% delle pazienti che hanno ricevuto le compresse gastroresistenti di risedronato 35 mg aveva età pari o superiore a 65 anni, mentre il 13% aveva età pari o superiore a 75 anni. Complessivamente non sono state osservate differenze nel profilo di sicurezza ed efficacia tra queste pazienti e pazienti più giovani.

Pazienti con danno renale

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con danno renale da lieve a moderato. L'uso di risedronato sodico è controindicato nei pazienti con danno 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 di età a causa dell'insufficienza di dati su sicurezza ed efficacia (vedere anche paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Actonel 35 mg compresse gastroresistenti deve essere assunto per via orale al mattino, subito dopo la colazione. L'assunzione a digiuno potrebbe determinare un aumento del rischio di dolore addominale superiore (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

La compressa deve essere deglutita intera e non succhiata o masticata. Per favorire il transito della compressa allo stomaco, assumere Actonel 35 mg con un bicchiere di acqua di rubinetto (≥ 120 ml) mantenendo la posizione eretta. Nei 30 minuti successivi all'assunzione della compressa, i pazienti non devono sdraiarsi (vedere paragrafo 4.4).

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

I pazienti devono essere informati che, nel caso dimentichino di assumere una compressa, 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.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I medicinali contenenti cationi polivalenti (quali calcio, magnesio, ferro ed alluminio) interferiscono con l'assorbimento dei bisfosfonati e non devono essere assunti contemporaneamente alle compresse di risedronato (vedere paragrafo 4.5). Per ottenere l'efficacia desiderata, è necessario attenersi strettamente alle raccomandazioni sulla somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

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

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

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

L'ipocalcemia deve essere trattata prima dell'inizio della terapia con risedronato. Devono essere trattati altri disturbi ossei e del metabolismo minerale (quali disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D) quando si inizia la terapia con risedronato.

Reazioni avverse del tratto gastrointestinale superiore

I bisfosfonati sono stati associati ad esofagiti, gastriti, ulcere esofagee e ulcere gastroduodenali. Si deve, quindi, prestare la massima attenzione:

- Nei pazienti con anamnesi positiva per disturbi all'esofago che provocano un ritardo del transito o dello svuotamento esofageo, come restringimento o acalasia.
- Nei pazienti che non sono in grado di mantenere il busto eretto per almeno 30 minuti dopo l'assunzione della compressa.
- Se il risedronato viene somministrato a pazienti con problemi in atto o recenti a livello del tratto gastrointestinale superiore o dell'esofago (incluso l'esofago di Barrett diagnosticato).

I medici prescrittori devono sottolineare ai pazienti l'importanza di prestare attenzione alle istruzioni sulla somministrazione e fare attenzione alla comparsa di qualsiasi segno o sintomo che possa indicare 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 bruciori di stomaco, devono rivolgersi tempestivamente ad un medico.

Osteonecrosi della mandibola e/o mascella

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

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 appropriate procedure dentistiche preventive.

Se possibile, durante il trattamento questi pazienti devono 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 dentaria, non esistono dati disponibili che suggeriscano se 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 beneficio/rischio.

Osteonecrosi del canale uditivo esterno

È stata segnalata osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bisfosfonati, prevalentemente in associazione a terapie a 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 bisfosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

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

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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa gastroresistente, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

I medicinali contenenti cationi polivalenti (ad es. calcio, magnesio, ferro ed alluminio) interferiscono con l'assorbimento dei bisfosfonati e, pertanto, non devono essere assunti contemporaneamente alle compresse di risedronato (vedere paragrafo 4.4).

Risedronato sodico non è metabolizzato a livello sistemico, non induce gli enzimi del citocromo P-450 e ha un basso legame proteico.

La co-somministrazione delle compresse gastroresistenti di risedronato 35 mg con l'inibitore della pompa protonica esomeprazolo ha determinato un

aumento della biodisponibilità del risedronato. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) e l'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC) sono aumentate rispettivamente del 60% e del 22%, ma le implicazioni cliniche osservate attraverso i cambiamenti nella densità della massa corporea non sono state statisticamente significative.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati sull'uso di risedronato sodico in donne in gravidanza. Gli studi effettuati sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'essere umano non è noto.

Allattamento

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

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

Fertilità

Non vi sono dati adeguati relativi agli effetti del risedronato sodico sulla fertilità umana. Gli studi effettuati sugli animali hanno mostrato effetti avversi ad esposizioni notevolmente al di sopra rispetto a quelle umane (vedere paragrafo 5.3).

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

Il risedronato sodico non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati segnalati più frequentemente con le compresse di risedronato sono disturbi gastrointestinali che comprendono dolore addominale, diarrea, dispepsia, nausea, stipsi, dolore muscoloscheletrico e cefalea.

Elenco delle reazioni avverse osservate durante gli studi clinici

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 osservati nel corso degli studi clinici sono stati di grado da lieve a moderato e, di solito, non hanno richiesto l'interruzione della terapia.

Gli effetti indesiderati verificatisi durante gli studi clinici di fase III nelle donne con osteoporosi postmenopausale e considerati possibilmente o probabilmente correlati al risedronato sodico sono elencati utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune	Non comune	Raro
<i>Infezioni ed infestazioni</i>		Influenza	
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		Leucopenia, neutropenia	
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>		Ipersensibilità	
<i>Patologie endocrine</i>		Iperparatiroidismo secondario	
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>		Ipercalcemia	
<i>Disturbi psichiatrici</i>		Depressione	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea	Capogiro, parestesia, ipoestesia	
<i>Patologie dell'occhio</i>		Irite*, iperemia oculare, congiuntivite, visione offuscata	
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>		Vertigine	
<i>Patologie vascolari</i>		Vampate di calore, ipotensione	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		Tosse	
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Dolore addominale inclusi dolore addominale	Gastrite, gastrite da Helicobacter, esofagite, disfagia, duodenite, ulcera	Restringimento esofageo, glossite

	superiore e dolore addominale inferiore, stipsi, dispepsia, nausea, diarrea, vomito	esofagea, fastidio addominale, distensione dell'addome, esofagite erosiva, gastrite erosiva, ematochezia, ipercloridria, eruttazione, flatulenza, gastrite atrofica, malattia da reflusso gastroesofageo, gengivite, emorroidi, ernia iatale, melena, dolorabilità addominale, stomatite aftosa, colite, bocca secca, incontinenza fecale, ipertrofia della mucosa gastrica, infiammazione gastrointestinale, dolore gastrointestinale, ipoestesia orale, tumefazione delle labbra, odinofagia, lingua tumefatta	
<i>Patologie epatobiliari</i>			Prove di funzionalità epatica anormali*
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Eritema, porpora di Schönlein-Henoch, orticaria, dermatite allergica, prurito, eruzione cutanea	
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Dolore muscoloscheletrico	Artralgia, dolore dorsale, spasmo muscolare, mialgia, dolore agli arti, dolore osseo, fatica muscolare, debolezza muscolare, dolore al collo, dolore alla mascella	

<i>Patologie renali e urinarie</i>		Nefrolitiasi	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>		Cisti ovarica	
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		Astenia, brividi, affaticamento, malattia simil-influenzale, fastidio al torace, dolore toracico, edema della faccia, edema periferico, dolore, piressia	
<i>Esami diagnostici</i>		Calcio ematico e fosfato ematico diminuiti, frequenza cardiaca irregolare, analisi delle urine anormale, transaminasi aumentate, fosfatasi alcalina ematica aumentata, ormone paratiroideo ematico aumentato, sangue occulto, conta delle piastrine diminuita	

* Nessuna incidenza rilevante dagli studi clinici di fase III nell'osteoporosi; la frequenza è basata sui dati di evento avverso/laboratorio/rechallenge provenienti da studi clinici precedenti.

Descrizione degli eventi avversi selezionati

Patologie gastrointestinali

In uno studio di fase III di confronto tra risedronato sodico 35 mg compresse gastroresistenti e risedronato sodico 5 mg al giorno (a rilascio immediato), un numero maggiore di pazienti in trattamento con FANS/aspirina ha segnalato eventi avversi del tratto gastrointestinale superiore associati al trattamento rispetto ai pazienti non trattati.

La frequenza dei pazienti che hanno segnalato questi eventi è stata:

- 22,0% dei pazienti in trattamento con FANS/aspirina vs 15,7% dei pazienti non in trattamento con FANS/aspirina nel gruppo che ha assunto 35 mg immediatamente dopo la colazione

- 29,8% dei pazienti in trattamento con FANS/aspirina vs 15,3% dei pazienti non in trattamento con FANS/aspirina nel gruppo che ha assunto 35 mg 30 minuti prima della colazione
- 22,4% dei pazienti in trattamento con FANS/aspirina vs 13,4% dei pazienti non in trattamento con FANS/aspirina nel gruppo che ha assunto 5 mg a rilascio immediato prima della colazione

Un'incidenza più alta del dolore addominale superiore è stata riscontrata quando le compresse gastroresistenti di risedronato 35 mg sono state assunte a digiuno 30 minuti prima della colazione.

La frequenza di eventi avversi del tratto gastrointestinale inferiore associati al trattamento è stata pari al 22,1% nel gruppo che ha assunto 35 mg immediatamente dopo la colazione, 20,1% nel gruppo che ha assunto 35 mg 30 minuti prima della colazione e 15,6% nel gruppo che ha assunto 5 mg a rilascio immediato.

Le seguenti ulteriori reazioni avverse sono state segnalate durante la commercializzazione

Raro: fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa della classe dei bisfosfonati).

Molto raro: osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa della classe dei bisfosfonati).

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

Patologie dell'occhio
Uveite

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Reazioni cutanee e da ipersensibilità, compresi angioedema e reazioni cutanee bollose, alcune gravi, inclusi casi isolati di sindrome di Stevens Johnson, necrosi tossica epidermica e vasculite leucocitoclastica.
Perdita di capelli

Disturbi del sistema immunitario
Reazione anafilattica

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

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

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

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

Si deve somministrare latte o antiacidi contenenti magnesio, calcio o alluminio per legare il risedronato sodico e ridurre l'assorbimento.

L'impatto di questo intervento per Actonel 35 mg compresse gastroresistenti non è stato valutato. La formulazione di Actonel 35 mg compresse gastroresistenti è meno sensibile agli effetti di legame dei cationi bivalenti. Le procedure standard che sono efficaci nel trattamento dell'ipocalcemia, inclusa la somministrazione di calcio per via endovenosa, dovrebbero ristabilire le quantità fisiologiche di calcio ionizzato e alleviare segni e sintomi di ipocalcemia.

In casi di notevole sovradosaggio, è possibile prendere in considerazione una lavanda gastrica, se effettuata entro 30 minuti dall'ingestione, al fine di rimuovere il risedronato sodico non assorbito.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: Farmaci per il trattamento delle malattie delle ossa, Farmaci che agiscono sulla struttura e mineralizzazione ossea, Bisfosfonati, Codice ATC: M05BA07.

Meccanismo d'azione

Risedronato sodico è un piridinil bisfosfonato 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.

Effetti farmacodinamici

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 dei marcatori biochimici del turnover osseo durante studi di farmacodinamica e

clinici. In studi condotti su donne in postmenopausa, al terzo mese ed ai successivi intervalli temporali sono state osservate diminuzioni dei marcatori biochimici del turnover osseo. Le diminuzioni di tali marcatori sono risultate simili per le compresse gastroresistenti di risedronato da 35 mg assunte settimanalmente e per risedronato da 5 mg assunto giornalmente a tutti gli intervalli di tempo.

Efficacia e sicurezza clinica

Trattamento dell'Osteoporosi Postmenopausale

In base agli effetti sulla variazione media della DMO a livello della colonna vertebrale lombare, il risedronato 35 mg compresse gastroresistenti (n=307 dopo la colazione e n=308 prima della colazione) si è dimostrato equivalente al risedronato compresse 5 mg/die (n=307) nel corso di uno studio multicentrico, in doppio cieco, della durata di due anni, in donne in postmenopausa affette da osteoporosi.

Il risedronato 35 mg in compresse gastroresistenti assunto sia prima che dopo la colazione ha dimostrato di essere terapeuticamente equivalente al risedronato 5 mg assunto giornalmente (formulazione a rilascio immediato) in uno studio multicentrico, in doppio cieco, della durata di due anni, in donne in postmenopausa affette da osteoporosi. L'endpoint primario di efficacia di variazione percentuale della DMO rispetto al basale a livello della colonna vertebrale lombare alla settimana 52 è stato soddisfatto. Gli endpoint secondari di efficacia hanno incluso la variazione percentuale della DMO rispetto al basale a livello della colonna vertebrale lombare alla settimana 104, le fratture non vertebrali alla settimana 104 coerenti con i valori dell'endpoint primario, e la modifica nei marcatori di turnover osseo. La tabella 2 mostra l'analisi di efficacia primaria ad 1 anno (Popolazione di Analisi Primaria), così come i risultati a 2 anni (Popolazione dell'Endpoint alla Settimana 104).

Tabella 2			
DMO a livello della colonna vertebrale lombare (LS) - Variazione percentuale rispetto al basale agli Endpoint di 1 anno e 2 anni [a]			
	Risedronato 5 mg Giornaliero a rilascio immediato N=307	Risedronato 35 mg Una volta a settimana gastroresistente Dopo la colazione N=307	Risedronato 35 mg Una volta a settimana gastroresistente Prima della colazione N=308
Efficacia Primaria (LOCF) ad 1 anno [c]			
n	270	261	271
LS Media (95% IC)	3,1* (2,7 , 3,5)	3,3* (2,9 , 3,7)	3,4* (3,0 , 3,8)
LS Differenza Media [b] (95% IC)		-0,2 (-0,8 , 0,3)	-0,3 (-0,9 , 0,3)
Endpoint a 2 anni [d]			
n	274	265	273

LS Media (95% IC)	4,1 (3,7 , 4,6)	5,2 (4,7 , 5,7)	5,1 (4,6 , 5,6)
LS Differenza Media[b] (95% IC)		-1,1 (-1,8 , -0,4)	-0,9 (-1,6 , -0,2)

N = numero di pazienti "intent-to-treat" all'interno di un trattamento specifico;
n = numero di pazienti con valori al basale e alla visita.
* Indica una differenza statisticamente significativa dal basale, determinata dal IC al 95% non aggiustato per confronti multipli.
[a] ad 1 anno e 2 anni LOCF
[b] LS Differenza Media è il trattamento giornaliero di 5 mg meno 35 mg settimanali.
[c] Basato sulla Popolazione PE (tutti i pazienti ITT che avevano valori analizzabili di DMO a livello della colonna vertebrale lombare sia al livello basale che all'Endpoint della settimana 52 LOCF)
[d] Basato sulla **popolazione all'Endpoint della settimana 104** (tutti i pazienti ITT che avevano valori analizzabili di DMO a livello della colonna vertebrale lombare sia al livello basale che all'Endpoint della settimana 104 LOCF)

Il programma di sviluppo clinico di risedronato sodico a dosaggio giornaliero 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 e 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 arruolato donne in postmenopausa d'età inferiore agli 85 anni con fratture vertebrali al basale. Risedronato sodico 5 mg al giorno somministrato per 3 anni ha determinato la riduzione del rischio di nuove fratture vertebrali rispetto al gruppo di controllo. In donne con rispettivamente almeno 2 fratture vertebrali o 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 11,3 %, con placebo del 29 % e 16,3 %).
- Due ulteriori studi controllati verso placebo hanno arruolato donne in postmenopausa d'età superiore ai 70 anni con o senza fratture vertebrali al basale. Sono state arruolate donne di 70-79 anni con un T-score della DMO del collo del femore <-3 DS (secondo la scala di riferimento fornita dal produttore e corrispondente a -2,5 DS NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey)) ed almeno un altro fattore di rischio. Le donne con età superiore a 80 anni potevano essere arruolate sulla base di almeno un fattore di rischio di tipo non scheletrico per la frattura dell'anca o in base ad una diminuita densità minerale ossea 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 mg e 5 mg sono stati combinati. I risultati seguenti si basano solo sull'analisi *a posteriori* di sottogruppi di pazienti scelti dalla pratica clinica o sull'attuale definizione di osteoporosi:

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del risedronato sodico sono state valutate in uno studio della durata di 3 anni (randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, multicentrico, a gruppi paralleli, della durata di un anno, seguito da 2 anni di trattamento in aperto) nei pazienti pediatrici di età compresa tra 4 anni e meno di 16 anni con osteogenesi imperfetta da lieve a moderata. In questo studio, i pazienti che pesavano tra i 10 e i 30 kg hanno ricevuto 2,5 mg al giorno di risedronato ed i pazienti che pesavano più di 30 kg hanno ricevuto 5 mg al giorno di risedronato.

Dopo il completamento della sua fase randomizzata, in doppio cieco, controllata verso placebo, della durata di un anno, è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo della DMO della colonna lombare nel gruppo risedronato rispetto al gruppo placebo; tuttavia, è stato osservato un aumento del numero di pazienti con almeno 1 nuova frattura vertebrale morfometrica (valutata radiograficamente) nel gruppo risedronato rispetto al placebo. Durante il periodo di un anno in doppio cieco, la percentuale di pazienti che ha riportato fratture cliniche era del 30,9% nel gruppo risedronato e del 49,0% nel gruppo placebo. Nel periodo in aperto in cui tutti i pazienti hanno ricevuto risedronato (dal mese 12 al mese 36), sono state riportate fratture cliniche dal 65,3% dei pazienti inizialmente randomizzati nel gruppo placebo e dal 52,9% dei pazienti inizialmente randomizzati nel gruppo risedronato.

Nel complesso, i risultati non supportano l'utilizzo di risedronato sodico in pazienti pediatrici affetti da osteogenesi imperfetta da lieve a moderata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il tempo per raggiungere il picco di concentrazione (T_{max}) di una compressa gastroresistente di risedronato 35 mg è ~ 3 ore quando assunto al mattino 4 ore prima del pasto. La biodisponibilità relativa delle compresse gastroresistenti di risedronato 35 mg assunte dopo una colazione ricca di grassi è stata da 2 a 4 volte più alta rispetto alla corrispondente formulazione a rilascio immediato assunta 30 minuti prima di una colazione ricca di grassi.

Effetto del cibo

La presenza di cibo non incide apprezzabilmente sulla biodisponibilità delle compresse gastroresistenti.

Distribuzione

Il volume di distribuzione medio allo steady state nell'essere umano è di 6,3 L/kg. La frazione di medicinale legata alle proteine plasmatiche è di circa il 24 %.

Biotrasformazione

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'adsorbimento sull'osso. La clearance renale non è dipendente dalla concentrazione ed esiste una relazione lineare tra la clearance renale e la clearance della creatinina. Il risedronato sodico non assorbito viene eliminato immodificato attraverso le feci. Dopo somministrazione orale, la curva concentrazione-tempo mostra tre fasi di eliminazione con un'emivita terminale di 480 ore.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Pazienti trattati con acido acetilsalicilico o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

Tra gli utilizzatori abituali (3 o più giorni a settimana) di acido acetilsalicilico o FANS, nei pazienti trattati con risedronato sodico l'incidenza di eventi avversi a livello del tratto gastrointestinale superiore è risultata simile a quella dei pazienti del gruppo di controllo (vedere paragrafo 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dose ripetuta

Nel corso degli studi tossicologici condotti sui ratti e sui cani, sono stati osservati effetti epatotossici del risedronato sodico dose dipendenti, principalmente come incremento degli enzimi con alterazioni istologiche nel ratto. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. Tossicità testicolare è comparsa nel ratto e nel cane ad esposizioni considerate superiori all'esposizione terapeutica nell'essere umano. Nei roditori è stata spesso notata comparsa di irritazione dose-dipendente alle vie aeree superiori. Effetti simili sono stati segnalati con altri bisfosfonati. Effetti sul tratto respiratorio inferiore sono stati osservati in studi a lungo termine su roditori, sebbene la rilevanza clinica di questi risultati non sia chiara.

I risultati di uno studio di tossicità a dose ripetuta di 13 settimane nei cani ha mostrato un profilo tossicologico simile sia nella formulazione gastroresistente di risedronato che nella formulazione convenzionale di risedronato.

Tossicità riproduttiva

Uno studio di tossicità in ratti maschi e femmine non ha mostrato alcun effetto avverso a dosi orali fino a 16 mg/kg/die, corrispondenti ad un'esposizione sistemica (AUC sierica 0-24h) circa 30 volte più alta rispetto alla dose di 30 mg/die per gli uomini. A dosaggi superiori sono stati riscontrate tossicità sistemica, atrofia testicolare e fertilità ridotta in ratti maschi, ma questi effetti non sembrano avere una rilevanza clinica.

Negli studi di tossicità riproduttiva ad 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:

Cellulosa microcristallina (E460)

Silice colloidale anidra

Disodio edetato

Amido di sodio glicolato

Acido stearico

Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento enterico:

Acido metacrilico - etil acrilato copolimero (1:1)

Trietil citrato (E1505)

Talco (E533b)

Ferro ossido giallo E172

Simeticone

Polisorbato 80 (E433)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 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 di PVC trasparente/alluminio in una scatola di cartone.
Blister in confezioni contenenti 1, 2, 4, 10, 12 o 16 compresse.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Theramex Ireland Limited
Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock
Dublino 1, D01 YE64
Irlanda

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

35 mg compresse gastroresistenti - 1 compressa in blister PVC/AL n. 034568182	-	AIC
35 mg compresse gastroresistenti - 2 compresse in blister PVC/AL n. 034568194	-	AIC
35 mg compresse gastroresistenti - 4 compresse in blister PVC/AL n. 034568206	-	AIC
35 mg compresse gastroresistenti - 10 compresse in blister PVC/AL n. 034568218	-	AIC
35 mg compresse gastroresistenti - 12 compresse in blister PVC/AL n. 034568220	-	AIC
35 mg compresse gastroresistenti - 16 compresse in blister PVC/AL n. 034568232	-	AIC

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 febbraio 2017

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO