

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Risedronato Cipla 35 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 35 mg di risedronato sodico (come emipentaidrato)

#### Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 169 mg di lattosio anidro

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film di colore arancio chiaro, di circa 4,2 mm di diametro, circolari, biconvesse, piatte su entrambi i lati.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La durata ottimale del trattamento a base di bisfosfonati per l'osteoporosi non è stata stabilita. La necessità di un trattamento continuato deve essere rivalutata periodicamente sulla base dei benefici e dei potenziali rischi del risedronato sodico sulla base di ogni singolo paziente, in particolare dopo 5 anni o più di utilizzo.

#### Posologia

La dose raccomandata negli adulti è una compressa da 35 mg per via orale una volta a settimana. Prendere la compressa lo stesso giorno ogni settimana.

L'assunzione di cibi influisce sull'assorbimento di risedronato sodico, quindi per assicurare un adeguato assorbimento i pazienti devono prendere Risedronato Cipla 35 mg:

- Prima della prima colazione: almeno 30 minuti prima di iniziare ad assumere cibi, altri medicinali o bevande (eccetto acqua naturale) nella giornata.

I pazienti devono essere informati del fatto che, se dimenticano una dose, devono prendere una compressa di Risedronato Cipla 35 mg lo stesso giorno in cui se ne ricordano. I pazienti devono poi tornare a prendere una compressa una volta a settimana il giorno in cui viene normalmente presa. Non prendere due compresse nello stesso giorno.

## *Popolazioni speciali*

### *Anziani*

L'aggiustamento del dosaggio non è necessario poiché la biodisponibilità, la distribuzione e l'eliminazione erano simili negli anziani (> 60 anni di età) rispetto ai soggetti più giovani.

Questo è stato mostrato anche nella popolazione di persone in post-menopausa molto anziane, 75 anni di età e superiore.

### *Insufficienza renale*

L'aggiustamento del dosaggio non è necessario nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata. L'uso di risedronato sodico è controindicato nei pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

### *Popolazione pediatrica*

Il risedronato non è consigliato per l'uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni a causa di dati insufficienti sulla sicurezza e l'efficacia (vedere paragrafo 5.1).

## **Modo di somministrazione**

Per uso orale

La compressa deve essere ingerita intera e non succhiata o masticata. Per favorire il passaggio della compressa nello stomaco, Risedronato Cipla 35 mg deve essere ingerito in posizione eretta (in piedi o seduti) con un bicchiere di acqua naturale (> 120 ml). I pazienti non devono coricarsi per 30 minuti dopo aver preso la compressa (vedere paragrafo 4.4).

Considerare l'integrazione di calcio e vitamina D se l'assunzione attraverso gli alimenti è inadeguata.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al risedronato sodico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza ed allattamento.

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

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Cibi, bevande (eccetto acqua naturale) e medicinali contenenti cationi polivalenti (come calcio, magnesio, ferro e alluminio) interferiscono con l'assorbimento di bisfosfonati e non devono essere presi contemporaneamente al risedronato sodico (vedere paragrafo 4.5). Per raggiungere l'efficacia prevista, è necessario attenersi rigorosamente alle raccomandazioni di dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

L'efficacia dei bisfosfonati nel trattamento dell'osteoporosi è correlata alla presenza di un basso livello di densità minerale ossea e/o a frattura prevalente.

L'età avanzata o i fattori di rischio clinici per la sola frattura non sono ragioni sufficienti per iniziare il trattamento dell'osteoporosi con un bisfosfonato.

L'evidenza a supporto dell'efficacia dei bisfosfonati incluso il risedronato nelle persone molto anziane (>80 anni) è limitata (vedere paragrafo 5.1).

I bisfosfonati sono stati associati alle esofagiti, alla gastriti, alle ulcere esofagee e gastroduodenali. Occorre quindi fare attenzione:

- Nei pazienti che hanno una storia di disturbi esofagei che ritardano il transito o lo svuotamento esofageo, ad es. restringimento o acalasia.

- Nei pazienti che non sono in grado di rimanere in posizione eretta per almeno 30 minuti dopo aver preso la compressa.
- Se il risedronato viene somministrato ai pazienti con problemi esofagei o del tratto gastrointestinale superiore in atto o recenti (incluso il noto esofago di Barrett).

I medici che prescrivono questo medicinale devono informare i pazienti che è importante fare attenzione alle istruzioni di dosaggio per la somministrazione e a qualsiasi segno e sintomo di possibile reazione esofagea. I pazienti devono rivolgersi tempestivamente a un medico se sviluppano sintomi di irritazione esofagea, quali disfagia, dolore alla deglutizione, dolore retrosternale o comparsa/peggioramento della sensazione di bruciore.

L'ipocalcemia deve essere trattata prima di iniziare la terapia con risedronato sodico. Altri disturbi del metabolismo osseo e minerale (ovvero disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D) devono essere trattati all'inizio della terapia con risedronato sodico.

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

Prendere in considerazione la possibilità di effettuare un esame odontoiatrico con le appropriate procedure dentistiche preventive prima del trattamento con bisfosfonati in pazienti che presentano fattori di rischio concomitanti (ad es. cancro, chemioterapia, radioterapia, corticosteroidi, scarsa igiene orale).

Durante il trattamento, questi pazienti devono evitare procedure odontoiatriche invasive, ove possibile. Per i pazienti che sviluppano osteonecrosi della mascella mentre seguono una terapia a base di bisfosfonati, la chirurgia odontoiatrica può esacerbare tale condizione. Per i pazienti che necessitano di procedure odontoiatriche, non ci sono dati disponibili che suggeriscano se l'interruzione del trattamento con bisfosfonati riduce il rischio di osteonecrosi della mascella.

Il programma di gestione di ogni paziente deve fondarsi sul parere clinico del medico curante sulla base della valutazione individuale rischio/beneficio.

È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bisfosfonati, prevalentemente in associazione a terapie di lungo termine. Tra i possibili fattori di rischio dell'osteonecrosi del canale uditivo esterno sono inclusi l'uso di steroidi e la chemioterapia e/o fattori di rischio locali quali infezione o trauma. L'eventualità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere valutata in pazienti trattati con 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 femorali con la terapia a base di bisfosfonati, principalmente nei pazienti che ricevono un trattamento a lungo termine per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o corte oblique possono verificarsi ovunque lungo il femore dalla zona subito sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano spontaneamente dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso in associazione a evidenze imagingografiche di fratture da stress, settimane o mesi prima di presentare una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; perciò il femore controlaterale deve essere esaminato nei pazienti trattati con bisfosfonato che presentano una frattura del corpo del femore. È inoltre stata riportata una scarsa 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 presenti tali sintomi deve essere valutato per una frattura incompleta del femore.

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione formali, tuttavia non è stata riscontrata nessuna interazione clinicamente rilevante con altri medicinali durante gli studi clinici.

In studi di Fase III risedronato sodico somministrato ogni giorno per il trattamento dell'osteoporosi, l'uso di acido acetilsalicilico o FANS è stato segnalato rispettivamente dal 33% e dal 45% di pazienti. Nello studio di Fase III con monosomministrazione settimanale nelle donne in postmenopausa, l'uso di acido acetilsalicilico o FANS è stato segnalato rispettivamente dal 57% e dal 40% di pazienti. Tra i soggetti che hanno fatto regolare utilizzo di acido acetilsalicilico o FANS (3 o più giorni a settimana) l'incidenza degli eventi avversi a carico del tratto gastrointestinale superiore nei pazienti trattati con risedronato sodico è stata simile a quella dei pazienti di controllo.

Se ritenuto appropriato, risedronato sodico può essere usato in concomitanza alla supplementazione estrogenica (solo per le donne).

L'assunzione concomitante di farmaci che contengono cationi polivalenti (ad es. calcio, magnesio, ferro e alluminio) può interferire con l'assorbimento di risedronato sodico (vedere paragrafo 4.4.).

Il risedronato sodico non viene metabolizzato sistemicamente, non induce gli enzimi del citocromo P450 ed è caratterizzato da un basso legame proteico.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non ci sono dati adeguati dall'uso di risedronato sodico nelle donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Studi sugli animali indicano che una piccola quantità di risedronato sodico viene escreta nel latte materno.

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

#### **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 o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Il risedronato sodico è stato studiato in studi clinici di fase III coinvolgendo oltre 15.000 pazienti. Per lo più gli effetti indesiderati osservati nel corso di studi clinici sono stati di intensità da lieve a moderata e solitamente non hanno richiesto l'interruzione della terapia.

Gli eventi avversi riportati negli studi clinici di fase III nelle donne in postmenopausa con osteoporosi trattate per un periodo massimo di 36 mesi con risedronato sodico 5 mg/die (n=5020) o placebo (n=5048) e considerati possibilmente o probabilmente correlati al risedronato sodico sono elencati di seguito sulla base della seguente convenzione (le incidenze rispetto al placebo sono mostrate tra parentesi): molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto rara ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

##### *Patologie del sistema nervoso*

Comune: mal di testa (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: gastriti (0,9% vs. 0,7%), esofagiti (0,9% vs. 0,9%), disfagia (0,4% vs. 0,2%), duodeniti (0,2% vs. 0,1%), ulcera esofagea (0,2% vs. 0,2%)

Rara: glossite (<0,1% vs. 0,1%), restringimento esofageo (<0,1% vs. 0,0%)

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

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

### *Esami diagnostici*

Rara: valori anomali dei test di funzionalità epatica\*

\* Nessuna incidenza rilevante dagli studi di Fase III sull'osteoporosi; frequenza basata sui risultati di eventi avversi/esami di laboratorio/rechallenge derivati da studi clinici preesistenti.

In uno studio multicentrico in doppio cieco della durata di un anno, atto a confrontare risedronato sodico 5 mg una volta al giorno (n=480) e risedronato sodico 35 mg una volta a settimana (n=485) nelle donne in postmenopausa con osteoporosi, i profili di sicurezza generale e tollerabilità sono stati simili. Sono stati riportati i seguenti eventi avversi considerati dagli sperimentatori possibilmente o probabilmente correlate al farmaco (incidenza superiore per il gruppo di risedronato sodico 35 mg rispetto al gruppo di risedronato sodico 5 mg): patologie gastrointestinali (1,6% vs. 1,0%) e dolore (1,2% vs. 0,8%).

In uno studio di 2 anni condotto sugli uomini con osteoporosi, la sicurezza generale e la tollerabilità erano simili tra il gruppo di trattamento e il gruppo placebo. Le reazioni avverse sono state coerenti con quelle precedentemente osservate nelle donne.

### *Analisi di laboratorio*

In alcuni pazienti sono state osservate diminuzioni precoci, transitorie, asintomatiche e lievi dei livelli di calcio e fosfato sierico.

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

FRarafratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa della classe dei bisfosfonati).

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

Non nota:

### *Disturbi del sistema immunitario*

Reazione anafilattica

### *Patologie dell'occhio*

Irite, uveite

### *Patologie epatobiliari*

Gravi disturbi epatici. Nella maggior parte dei casi, i pazienti sono stati trattati anche con altri medicinali noti per causare disturbi epatici.

### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Ipersensibilità e reazioni cutanee, incluso angioedema, eruzioni cutanee generalizzate, orticaria e reazioni cutanee bollose, alcune segnalazioni gravi e isolate della sindrome di Stevens Johnson, necrosi epidermica tossica e vasculite leucocitoclastica, perdita di capelli.

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

Osteonecrosi della mandibola/mascella

#### *Segnalazione di sospette reazioni avverse*

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

## **4.9 Sovradosaggio**

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

#### Sintomi

Sono possibili diminuzioni del livello di calcio nel siero in seguito a un sovradosaggio consistente. In alcuni di questi pazienti possono manifestarsi anche segni e sintomi di ipocalcemia.

#### Gestione

Per legare il risedronato e ridurre l'assorbimento di risedronato sodico devono essere somministrati latte o antiacidi contenenti magnesio, calcio o alluminio. In caso di sovradosaggio consistente, prendere in considerazione una lavanda gastrica per eliminarla quantità di risedronato sodico non assorbita.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Bisfosfonati Codice ATC: M05 BA07.

#### **Meccanismo di azione**

Il risedronato sodico è un piridinil bisfosfonato che si lega alla idrossiapatite ossea e inibisce il riassorbimento osseo mediato da osteoclasti. Il ricambio osseo è ridotto mentre l'attività degli osteoblasti e la mineralizzazione ossea sono preservate.

#### **Effetti farmacodinamici**

Negli studi preclinici il sodio risedronato ha dimostrato una potente attività anti-osteoclastica e anti-riassorbente e in maniera dose dipendente, la quale ha aumentato la massa ossea e la resistenza scheletrica biomeccanica. L'attività del risedronato sodico è stata confermata misurando i marcatori biochimici per il ricambio osseo durante gli studi farmacodinamici e clinici. In studi su donne in postmenopausa, sono state osservate, diminuzioni dei marcatori biochimici del ricambio osseo nell'arco di 1 mese che hanno raggiunto il livello massimo in 3-6 mesi. Le diminuzioni dei marcatori biochimici di ricambio osseo a 12 mesi sono stati simili per risedronato 35 mg somministrato una volta a settimana e risedronato 5 mg somministrato una volta al giorno.

In uno studio condotto sugli uomini affetti da osteoporosi, le diminuzioni dei marcatori biochimici del ricambio osseo sono state osservate al primo intervallo di misurazione dopo 3 mesi e sono state nuovamente osservate a 24 mesi.

#### **Efficacia e sicurezza clinica**

#### ***Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale***

Numerosi fattori di rischio sono associati all'osteoporosi postmenopausale, quali bassa massa ossea, bassa densità minerale ossea, menopausa precoce, una storia di tabagismo e una storia familiare di osteoporosi. La conseguenza clinica dell'osteoporosi è rappresentata dalle fratture. Il rischio di fratture aumenta con il numero di fattori di rischio.

Sulla base degli effetti sulla variazione media nella densità minerale ossea (DMO) a livello della colonna lombare, risedronato 35 mg una volta a settimana (n=485) ha mostrato di essere equivalente a risedronato 5 mg una volta al giorno (n=480) in uno studio multicentrico in doppio cieco, della durata di un anno, su donne in postmenopausa con osteoporosi.

Il programma clinico per risedronato sodico somministrato una volta al giorno ha studiato l'effetto di sodio risedronato sul rischio di fratture vertebrali e dell'anca coinvolgendo donne in postmenopausa precoce e ritardata con e senza frattura. Le dosi giornaliere da 2,5 mg e 5 mg sono state studiate e tutti i gruppi, inclusi i gruppi di controllo, hanno ricevuto calcio e vitamina D (se i livelli basali erano bassi). Il rischio assoluto e relativo di nuove fratture vertebrali e dell'anca è stato stimato dall'uso di un'analisi time-to-first-event.

- Due studi controllati con placebo (n=3661) hanno arruolato donne in post-menopausa di età inferiore agli 85 anni con fratture vertebrali al basale. Il risedronato sodico 5 mg somministrato ogni giorno per 3 anni ha ridotto il rischio di nuove fratture vertebrali rispetto al gruppo di controllo. Nelle donne con rispettivamente almeno 2 o almeno 1 frattura vertebrale, la riduzione del rischio relativo è stata rispettivamente del 49% e 41% (incidenza di nuove fratture vertebrali con risedronato sodico rispettivamente del 18,1% e 11,3%, con placebo 29,0% e 16,3%). L'effetto del trattamento è stato osservato alla fine del primo anno di trattamento. I benefici sono stati osservati anche nelle donne con fratture multiple al basale. Il risedronato sodico 5 mg somministrato una volta al giorno ha ridotto anche la perdita di altezza annua rispetto al gruppo di controllo.
- Due ulteriori studi controllati con placebo hanno arruolato donne in postmenopausa di età superiore ai 70 anni con o senza fratture vertebrali al basale. Sono state arruolate donne di 70-79 anni con punteggio T della densità minerale ossea del collo femorale  $< -3$  SD [scala del produttore, corrispondente a  $-2,5$  SD usando NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*)] e almeno un ulteriore fattore di rischio. Le donne di età  $\geq 80$  anni potevano essere arruolate sulla base di almeno un fattore di rischio di tipo non scheletrico per la frattura dell'anca o la bassa densità minerale ossea del collo femorale. La significatività statistica dell'efficacia di risedronato rispetto al placebo si raggiunge solo se i due gruppi di trattamento da 2,5 mg e 5 mg riuniti vengono raggruppati. I risultati seguenti si basano solo sull'analisi *a-posteriori* di sottogruppi definiti dalla pratica clinica e dalle attuali definizioni di osteoporosi:
  - Nel sottogruppo di pazienti con punteggio T di DMO del collo femorale  $< -2,5$ SD (NHANES III) e almeno una frattura vertebrale al basale, il risedronato sodico somministrato per 3 anni ha ridotto il rischio di fratture all'anca del 46% in relazione al gruppo di controllo (l'incidenza delle fratture dell'anca nei gruppi trattati con il risedronato sodico da 2,5 mg e 5 mg combinati è stata del 3,8 e 7,4% per placebo).
  - I dati suggeriscono che è possibile osservare una più limitata protezione nei pazienti molto anziani ( $> 80$  anni). Questo può essere dovuto all'importanza crescente di fattori non scheletrici per la frattura dell'anca con l'avanzare dell'età.
  - In questi studi, i dati analizzati come endpoint secondario hanno indicato una diminuzione del rischio di nuove fratture vertebrali nei pazienti con bassa DMO del collo femorale senza frattura vertebrale e nei pazienti con bassa DMO del collo femorale con o senza frattura vertebrale.
- Il risedronato sodico 5 mg somministrato una volta al giorno per 3 anni ha aumentato la densità minerale ossea (DMO) a confronto con il gruppo di controllo a livello di colonna vertebrale lombare, collo femorale, trocantere e polso e ha mantenuto la densità ossea sul terzo mediale del radio.
- In una terapia di follow-up di un anno dopo tre anni di trattamento con risedronato sodico 5 mg ogni giorno è stata osservata una rapida reversibilità dell'effetto di soppressione del risedronato sodico sul tasso di ricambio osseo.
- I campioni della biopsia ossea prelevati da donne in postmenopausa trattate con risedronato sodico 5 mg una volta al giorno per 2 - 3 anni, hanno mostrato una prevista diminuzione moderata del ricambio osseo. L'osso formatosi durante il trattamento con risedronato sodico è stato di normale struttura lamellare e

mineralizzazione ossea. Questi dati, insieme alla minore incidenza di fratture vertebrali correlate all'osteoporosi nelle donne con osteoporosi, non indicano alcun effetto negativo sulla qualità ossea.

- I risultati endoscopici da numerosi pazienti con vari disturbi gastrointestinali da moderati a gravi sia nei pazienti trattati con risedronato sodico, sia nei pazienti di controllo non hanno indicato alcuna evidenza di ulcere gastriche, duodenali o esofagee correlate al trattamento in nessun gruppo, nonostante nel gruppo di pazienti trattati con risedronato sodico sia stata osservata non comunemente duodenite.

### ***Trattamento dell'osteoporosi negli uomini***

Risedronato sodico 35 mg somministrato una volta a settimana ha dimostrato efficacia negli uomini con osteoporosi (età da 36 a 84 anni) in uno studio in doppio cieco controllato con placebo della durata di 2 anni, condotto su 284 pazienti (risedronato sodico 35 mg, n = 191). Tutti i pazienti hanno ricevuto integratori di calcio e vitamina D.

Gli aumenti della DMO sono stati osservati a 6 mesi dall'inizio del trattamento con risedronato sodico. Risedronato sodico 35 mg somministrato una volta a settimana ha prodotto aumenti medi della DMO a livello di colonna vertebrale lombare, collo femorale, trocantere e anca totale rispetto al placebo dopo 2 anni di trattamento. L'efficacia dell'antifrattura non è stata dimostrata in questo studio.

L'effetto osseo (aumento di DMO e diminuzione dei marcatori del ricambio osseo-BTM) del risedronato sodico è simile negli uomini e nelle donne.

### ***Popolazione pediatrica***

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

Dopo il completamento della fase di un anno di studio, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo della DMO della colonna lombare nel gruppo di trattamento con risedronato rispetto al gruppo di placebo; tuttavia è stata riscontrata un'aumentata incidenza di almeno 1 nuova frattura morfometrica vertebrale (identificata ai raggi X) nel gruppo di pazienti trattati con risedronato rispetto al placebo. Durante lo studio in doppio cieco della durata di un anno, la percentuale di pazienti che hanno riportato fratture cliniche era del 30,9% nel gruppo di risedronato e 49,0% nel gruppo del placebo. Nello studio "in aperto" quando tutti i pazienti hanno ricevuto risedronato (dal mese 12 al mese 36), le fratture cliniche sono state riportate dal 65,3% dei pazienti inizialmente randomizzati al gruppo di placebo e del 52,9% dei pazienti inizialmente randomizzati al gruppo di risedronato. Complessivamente, i risultati non supportano l'uso di risedronato sodico in pazienti pediatrici affetti da osteogenesi imperfetta da lieve a moderata.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### ***Assorbimento***

L'assorbimento dopo una dose orale è relativamente rapido ( $t_{max} \sim 1$  ora) ed è indipendente dalla dose su un intervallo oggetto di studio (studio a dose singola, da 2,5 a 30 mg; studi a dose multipla, da 2,5 a 5 mg una volta al giorno e fino a una dose da 50 mg una volta a settimana). La biodisponibilità orale media della compressa è 0,63% e diminuisce quando il risedronato sodico viene somministrato con il cibo. La biodisponibilità è stata simile negli uomini e nelle donne.

### ***Distribuzione***

Il volume di distribuzione medio allo stato stazionario è di 6,3 l/kg negli esseri umani.

Il legame con le proteine plasmatiche è circa del 24%.

### ***Biotrasformazione***

Non c'è evidenza di metabolismo sistemico di risedronato sodico.

### *Eliminazione*

Circa metà della dose assorbita viene secreta nelle urine entro 24 ore, e l'85% di una dose per via endovenosa viene recuperata nelle urine dopo 28 giorni. La clearance renale media è 105 ml/min e la clearance totale media è 122 ml/min, tale differenza è probabilmente attribuibile alla clearance dovuta all'assorbimento osseo. La clearance renale non dipende dalla concentrazione, e c'è una relazione lineare tra la clearance renale e la clearance della creatinina. Il risedronato sodico non assorbito viene eliminato inalterato nelle feci. Dopo la somministrazione orale, il profilo concentrazione-tempo mostra tre fasi di eliminazione con una emivita terminale di 480 ore.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

#### *Utilizzatori di acido acetilsalicilico/FANS*

Tra i soggetti che hanno fatto regolare utilizzo (3 o più giorni a settimana di acido acetilsalicilico o FANS), l'incidenza degli eventi avversi a carico del tratto gastrointestinale superiore nei pazienti trattati con il risedronato sodico è stata simile a quella dei pazienti di controllo (vedere paragrafo 4.5).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi tossicologici condotti su ratti e cani, gli effetti tossici nel fegato dose-dipendenti di risedronato sodico sono stati osservati principalmente sotto forma di aumenti degli enzimi con variazioni istologiche nel ratto. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. La tossicità testicolare si è verificata nei ratti e nei cani ad esposizioni considerate superiori all'esposizione terapeutica per l'essere umano. Le incidenze di irritazione delle vie aeree superiori correlate alla dose sono state osservate frequentemente nei roditori. Effetti simili sono stati osservati con altri bisfosfonati. Gli effetti delle vie respiratorie inferiori sono stati osservati anche in studi a lungo termine nei roditori, nonostante la significatività clinica di questi risultati non sia chiara. Negli studi sulla tossicità riproduttiva a esposizioni analoghe all'esposizione clinica, sono state osservate variazioni dell'ossificazione nello sterno e/o nel cranio di feti di ratti trattati e ipocalcemia e mortalità in femmine gravide che hanno partorito. Non è stata osservata alcuna evidenza di teratogenesi a 3,2 mg/kg/die nei ratti e 10 mg/kg/die nei conigli, nonostante i dati siano disponibili solo su un numero limitato di conigli. La tossicità materna ha impedito di eseguire test a dosi superiori. Studi sulla genotossicità e la carcinogenesi non hanno mostrato alcun rischio particolare per gli esseri umani.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo della compressa*

Lattosio anidro  
Cellulosa microcristallina  
Sodio croscarmellosso  
Magnesio stearato

#### *Rivestimento con film*

Ipromellosa  
Biossido di titanio (E171)  
Macrogol  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Ossido di ferro rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 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/Alluminio

Confezioni: blister da 4 o 12

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Cipla Europe NV  
Uitbreidingstraat 80  
2600 Antwerp  
Belgio

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

AIC n. 043080011 - "35 mg compresse rivestite con film" 4 compresse in blister Pvc/Al

AIC n. 043080023 - "35 mg compresse rivestite con film" 12 compresse in blister Pvc/Al

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

Data della prima autorizzazione: 02/03/2015.

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