



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RISEDRONATO DOC 75 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film rosa, oblunghe.

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

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

- L'assorbimento di risedronato sodico è influenzato dall'assunzione di cibo e di cationi polivalenti (vedere paragrafo 4.5), pertanto, per assicurarne un assorbimento adeguato, i pazienti devono assumere RISEDRONATO DOC 75 mg prima della colazione: almeno 30 minuti prima della prima assunzione giornaliera di cibo, di altri medicinali o bevande (fatta eccezione per l'acqua liscia). L'acqua liscia è la sola bevanda che possono assumere con la compressa di RISEDRONATO DOC 75 mg. Si prega di notare che alcune acque minerali possono avere una concentrazione di calcio più elevata e pertanto non devono essere utilizzate (vedere paragrafo 5.2).
- I pazienti devono essere informati che, nel caso in cui dimentichino di assumere una compressa di RISEDRONATO DOC 75 mg, devono prenderla il mattino successivo al giorno in cui se ne ricordano, a meno che il momento di assumere le dosi programmate per il mese successivo non sia entro 7 giorni. I pazienti devono poi riprendere l'assunzione di RISEDRONATO DOC 75 mg nei due giorni consecutivi al mese nel giorno in cui la compressa viene assunta di solito.
- Se le dosi di RISEDRONATO DOC 75 mg programmate per il mese successivo sono entro 7 giorni, i pazienti devono aspettare fino alle dosi programmate per il mese successivo e poi continuare a prendere RISEDRONATO DOC 75 mg nei due giorni consecutivi ogni mese come programmato originariamente.
- Non devono essere prese tre compresse nella stessa settimana.

La compressa deve essere deglutita intera e non succhiata o masticata. Per favorire il transito della compressa nello stomaco assumere RISEDRONATO DOC 75 mg con un bicchiere di acqua liscia (≥ 120 ml) mantenendo il busto in posizione eretta. I pazienti non devono coricarsi per 30 minuti dopo aver assunto la compressa (vedere paragrafo 4.4). La supplementazione di calcio e vitamina D deve essere presa in considerazione in caso di apporto dietetico inadeguato.

Anziani:

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

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

Compromissione della funzionalità renale:

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

Popolazione pediatrica:

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

La durata ottimale del trattamento con bifosfonati per l'osteoporosi non è stata determinata. La necessità di proseguire il trattamento deve essere rivalutata periodicamente sulla base dei benefici e dei potenziali rischi di RISEDRONATO DOC 75 mg su base individuale, in particolare dopo un utilizzo pari o superiore ai 5 anni.

4.3 Controindicazioni

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

Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza e allattamento.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Cibo, bevande (fatta eccezione per l'acqua liscia) e medicinali contenenti cationi polivalenti (quali calcio, magnesio, ferro e alluminio), interferiscono con l'assorbimento dei bifosfonati e non devono essere assunti contemporaneamente a RISEDRONATO DOC 75 mg (vedere paragrafo 4.5). Per raggiungere l'efficacia desiderata, è necessario attenersi strettamente alle istruzioni sul dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

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

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

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

I bifosfonati sono stati associati ad esofagiti, gastriti e ulcere esofagee e ulcere gastroduodenali. Pertanto, si deve prestare cautela:

- nei pazienti con anamnesi positiva per disturbi all'esofago che provocano un ritardo del transito o nello svuotamento esofageo, ad es. restringimento o acalasia.
- nei pazienti incapaci di mantenere il busto eretto per almeno 30 minuti dopo l'assunzione della compressa.
- se il risedronato viene somministrato a pazienti con problemi in atto o recenti del tratto gastrointestinale superiore o esofago (incluso l'esofago di Barrett).

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

L'ipocalcemia deve essere trattata prima dell'inizio della terapia con RISEDRONATO DOC 75 mg. È inoltre necessario correggere altri disturbi delle ossa e del metabolismo minerale (quali disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D), quando si inizia la terapia con RISEDRONATO DOC 75 mg.

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

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

Durante il trattamento, questi pazienti devono, se possibile, evitare procedure dentarie invasive. Nei pazienti che sviluppano osteonecrosi della mandibola e/o mascella durante la terapia con i bifosfonati, la chirurgia dentaria può esacerbare la condizione. Per i pazienti che necessitano di chirurgia dentale, non ci sono dati disponibili che indichino che l'interruzione del trattamento con i bifosfonati riduca il rischio di osteonecrosi della mandibola e/o mascella.

Il giudizio clinico del medico deve guidare il programma di gestione di ciascun paziente, sulla base della valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

Fratture atipiche del femore

Con la terapia a base di bifosfonati, sono state riferite fratture atipiche della regione subtrocanterica e diafisaria del femore, principalmente in pazienti in trattamento a lungo termine per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o lievemente oblique possono verificarsi in qualsiasi punto del femore - appena sotto il piccolo trocantere fino ad appena sopra la svasatura sovracondiloidea. Queste fratture si verificano in assenza di trauma o con trauma minimo e alcuni pazienti hanno manifestato dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato a diagnosi per immagini simile alle fratture da stress, per settimane o mesi prima di presentare una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bifosfonati che hanno sofferto di una frattura dell'asse femorale si deve esaminare il femore contro laterale. È stata anche riferita scarsa saldatura di queste fratture. Nei pazienti in cui si sospetta una

frattura atipica del femore si deve tenere in considerazione l'interruzione della terapia con bifosfonati fino alla valutazione del paziente, sulla base di una valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

Durante il trattamento con bifosfonati, i pazienti devono essere avvertiti di riferire qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e i pazienti che presentano questi sintomi devono essere valutati per una frattura del femore incompleta.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Negli studi di Fase III sul risedronato sodico a dosaggio giornaliero nel trattamento dell'osteoporosi, rispettivamente il 33% e il 45% delle pazienti hanno assunto acido acetilsalicilico o altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Nello studio di Fase III che comparava 75 mg in 2 giorni consecutivi al mese e 5 mg al giorno nelle donne in postmenopausa, l'uso di acido acetilsalicilico/FANS è stato riferito dal 54,8% delle pazienti. Percentuali simili di pazienti hanno sviluppato eventi avversi gastrointestinali indipendentemente dall'uso di FANS o aspirina.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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 è escreta nel latte materno.

Il 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

Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Il risedronato sodico è stato studiato in studi clinici di fase III che hanno coinvolto più di 15.000 pazienti. La maggior parte degli effetti indesiderati riscontrati nel corso degli studi clinici è stata di grado da lieve a moderato e di solito non ha richiesto la sospensione della terapia.

Gli effetti avversi riferiti durante gli studi clinici di fase III nelle donne con osteoporosi postmenopausale trattate fino a 36 mesi con risedronato sodico con un dosaggio di 5 mg al giorno (n=5020) o con placebo (n=5048), e considerati possibilmente o probabilmente correlati al risedronato sodico, sono elencati qui di seguito utilizzando la seguente convenzione (l'incidenza verso placebo è indicata tra parentesi): molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema nervoso

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

Patologie dell'occhio

Non comune: irite*.

Patologie gastrointestinali

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

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

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*.

* Non è stata segnalata nessuna incidenza rilevante dagli studi clinici di Fase III nell'osteoporosi; la frequenza è basata sui dati di eventi avversi/laboratorio/rechallenge provenienti da studi clinici precedenti.

In uno studio multicentrico, in doppio cieco, della durata di 2 anni, di confronto tra risedronato sodico 5 mg al giorno (n=613) e risedronato sodico 75 mg in due giorni consecutivi al mese (n=616) nelle donne in postmenopausa con osteoporosi, i profili complessivi di sicurezza sono risultati simili. Sono stati riportati i seguenti effetti avversi aggiuntivi considerati dallo sperimentatore come possibilmente o probabilmente correlati al farmaco (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%) e dolore alle estremità (1,1% vs. 0,5%).

Patologie sistemiche:

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

Esami di laboratorio:

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

Le seguenti reazioni sono state segnalate durante l'utilizzo post-marketing (frequenza rara): fratture femorali atipiche della regione subtrocanterica e diafisaria (reazione avversa di classe dei bifosfonati).

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

Patologie dell'occhio

Irite, uveite.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Osteonecrosi della mandibola e/o mascella.

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Ipersensibilità e reazioni cutanee, incluso angioedema, rash generalizzato, orticaria, reazioni cutanee bollose, alcune delle quali gravi, compresi casi isolati di Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica e vasculite leucocitoclastica.

Perdita di capelli.

Disturbi del sistema immunitario

Reazione anafilattica.

Patologie epatobiliari

Gravi disturbi epatici. Nella maggior parte dei casi riportati i pazienti erano in trattamento anche con altri medicinali che notoriamente inducono 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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati specifici sul trattamento del 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.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Bifosfonati.
Codice ATC: M05BA07.

Il risedronato sodico è un piridinilbifosfonato che si fissa all'idrossiapatite dell'osso e inibisce il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti. Il turnover osseo viene ridotto mentre l'attività osteoblastica e la mineralizzazione ossea vengono mantenute. In studi pre-clinici, 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 2 anni, diminuzioni degli indici biochimici del turnover osseo (telopeptide N terminale del collagene urinario e fosfatasi alcalina ossea sierica specifica) sono state simili tra risedronato sodico 75 mg compresse in due giorni consecutivi al mese e risedronato sodico 5 mg compressa giornaliera dopo 24 mesi.

Trattamento dell'osteoporosi postmenopausale

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

In base agli effetti sulla DMO a livello della colonna lombare, il risedronato sodico 75 mg (n=524) in due giorni consecutivi al mese si è dimostrato equivalente al risedronato sodico 5 mg al giorno (n=527) nel corso di uno studio multicentrico, in doppio cieco, della durata di 2 anni, in donne in postmenopausa con osteoporosi. Entrambi i gruppi hanno mostrato aumenti percentuali medi statisticamente significativi rispetto al basale al mese 6, 12, 24 e endpoint nella DMO della colonna lombare.

Il programma clinico per il risedronato sodico somministrato una volta al giorno ha valutato gli effetti del risedronato sodico sul rischio di fratture dell'anca e vertebrali ed ha incluso donne in postmenopausa, sia precoce che tardiva, con o senza fratture. Sono state valutate dosi di 2,5 mg e 5 mg al giorno e tutti i gruppi, inclusi quelli di controllo, ricevevano calcio e vitamina D (se i livelli basali risultavano bassi). Il rischio assoluto e relativo di nuove fratture vertebrali e dell'anca è stato calcolato mediante l'impiego di un'analisi "time-to-first event".

- Due studi (n=3.661) controllati verso placebo hanno arruolato donne in postmenopausa d'età inferiore agli 85 anni con fratture vertebrali al basale. Il risedronato sodico 5 mg al giorno somministrato per 3 anni ha determinato la riduzione del rischio di nuove fratture vertebrali rispetto al gruppo di controllo. In donne con almeno 2 fratture vertebrali o 1 frattura vertebrale, la riduzione del rischio relativo di nuove fratture è stata rispettivamente del 49% e del 41% (l'incidenza di nuove fratture vertebrali con risedronato sodico è stata rispettivamente del 18,1% e dell'11,3%, mentre con placebo rispettivamente del 29,0% e del 16,3%). L'effetto del trattamento è stato osservato già dalla fine del primo anno di trattamento. I benefici sono stati dimostrati anche in donne con fratture multiple al basale. La somministrazione di risedronato sodico 5 mg al giorno ha ridotto la perdita staturale annua rispetto al gruppo di controllo.
- Due ulteriori studi controllati verso placebo hanno reclutato donne in postmenopausa d'età superiore ai 70 anni con o senza fratture vertebrali al basale. Sono state reclutate donne di 70-79 anni con un T-score della DMO del collo del femore <-3 DS (secondo la scala di riferimento fornita dal produttore e corrispondente a -2,5 DS NHANES III) ed almeno un altro fattore di rischio. Le donne di 80 o più anni potevano essere reclutate sulla base di almeno un fattore di rischio di tipo non scheletrico per la frattura dell'anca o in base ad una diminuita densità minerale del collo del femore. La significatività statistica dell'efficacia del risedronato sodico nei confronti del placebo è stata raggiunta solo quando i due gruppi trattati con 2,5 mg e 5 mg sono stati combinati. I risultati seguenti si basano solo sull'analisi *a posteriori* di sottogruppi di pazienti definiti dalla pratica clinica e dall'attuale definizione di osteoporosi:
 - In un sottogruppo di pazienti con il T-score della DMO del collo del femore ≤-2,5 DS (NHANES III) e con almeno una frattura vertebrale al basale, risedronato sodico somministrato per 3 anni ha ridotto il rischio di frattura dell'anca nel 46% dei casi rispetto al gruppo di controllo (l'incidenza delle fratture d'anca nei gruppi trattati con risedronato sodico 2,5 mg e 5 mg è stata del 3,8%, con placebo del 7,4%).
 - I dati suggeriscono che una più limitata protezione può manifestarsi in pazienti più anziani (≥ 80 anni). Questo può essere conseguenza dell'accresciuta importanza dei fattori di rischio non scheletrici per la frattura dell'anca con l'aumentare dell'età. In questi studi, i dati analizzati come *endpoint* secondari hanno messo in evidenza un minor rischio di nuove fratture vertebrali in pazienti con una diminuita DMO del collo del femore senza fratture vertebrali ed in pazienti con diminuita DMO del collo del femore con o senza fratture vertebrali.

- Il risedronato sodico 5 mg al giorno per 3 anni aumenta la densità minerale ossea (DMO), rispetto al gruppo di controllo, della colonna lombare, del collo del femore, del trocantere e del polso e ha mantenuto la densità ossea a livello del terzo mediale del radio.
- In uno studio di follow-up della durata di un anno dopo tre anni di trattamento con risedronato sodico 5 mg al giorno si è osservata una rapida reversibilità degli effetti soppressivi del risedronato sodico sulla velocità di turnover dell'osso.
- Campioni di biopsie ossee effettuate su donne in postmenopausa, trattate con risedronato sodico 5 mg al giorno per 2-3 anni hanno confermato una prevista moderata diminuzione del turnover osseo. Il tessuto osseo formatosi durante il trattamento con risedronato sodico ha mostrato una struttura lamellare e un tasso di mineralizzazione ossea normali. Questi dati insieme alla diminuita incidenza di fratture di natura osteoporotica, correlata a fratture vertebrali nelle donne con osteoporosi, sembra indicare l'assenza di effetti dannosi sulla qualità dell'osso.
- Rilevamenti endoscopici effettuati su un certo numero di pazienti, sia in terapia con risedronato sodico sia appartenenti al gruppo di controllo, affetti da vari disturbi gastrointestinali di entità da moderata a grave, non hanno evidenziato ulcere gastriche, duodenali o esofagee correlabili al trattamento in entrambi i gruppi, sebbene nel gruppo trattato con risedronato sodico siano stati osservati non comunemente casi di duodenite.

Popolazione pediatrica: la sicurezza e l'efficacia del risedronato sodico è stata esaminata in uno studio di 3 anni (studio della durata di 1 anno a gruppi paralleli, multicentrico, controllato con placebo, in doppio cieco, randomizzato, seguito da due anni di trattamento in aperto) su pazienti pediatrici di età compresa tra 4 e meno di 16 anni con osteogenesi imperfetta di grado lieve o moderato. Nel corso di questo studio, i pazienti con peso da 10 a 30 kg hanno ricevuto 2,5 mg di risedronato una volta al giorno e i pazienti con peso superiore a 30 kg hanno ricevuto 5 mg di risedronato una volta al giorno. Al termine della fase in doppio cieco, controllata mediante placebo, randomizzata della durata di un anno, è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo della DMO della colonna lombare nel gruppo trattato con risedronato rispetto al gruppo trattato con placebo; tuttavia, nel gruppo trattato con risedronato è stato riscontrato un aumento del numero di pazienti con almeno una nuova frattura vertebrale morfometrica (identificata mediante raggi x) rispetto al gruppo trattato con placebo. Durante il periodo di un anno in doppio cieco, la percentuale di pazienti che ha riportato una frattura clinica è stata del 30,9% nel gruppo del risedronato e del 49,0% nel gruppo del 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 assegnati al gruppo del placebo, e dal 52,9% dei pazienti inizialmente assegnati al gruppo del risedronato durante la fase di randomizzazione.

I risultati, complessivamente, non sono sufficienti per supportare l'uso del risedronato sodico in pazienti pediatrici con osteogenesi imperfetta di grado da lieve a moderato.

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 delle dosi studiate (studio con dose singola da 2,5 a 30 mg; studi con dosi multiple da 2,5 a 5mg al giorno e fino a 50 mg a settimana). La biodisponibilità orale della compressa è mediamente dello 0,63% e diminuisce quando il risedronato sodico viene assunto con il cibo. Quando è stata consumata una colazione 30 minuti o 1 ora dopo la somministrazione di una compressa di risedronato la biodisponibilità si è ridotta di circa il 50% e il 30% rispettivamente, rispetto ad un digiuno di 4 ore dopo la dose. L'ingestione di una compressa da 75 mg con acqua dura ha dimostrato di ridurre la biodisponibilità del 60% circa rispetto all'acqua morbida. La biodisponibilità è risultata simile negli uomini e nelle donne.

Distribuzione

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

Metabolismo

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

Eliminazione

Circa la metà della dose assorbita viene eliminata attraverso le urine nell'arco di 24 ore, mentre l'85% di una dose somministrata per via endovenosa viene eliminata nelle urine dopo 28 giorni. La clearance renale media è pari a 105 ml/min e la clearance totale media è pari a 122 ml/min: la differenza è probabilmente attribuibile alla clearance dovuta all'assorbimento sull'osso. La clearance renale non è dipendente dalla concentrazione ed esiste una relazione lineare tra la clearance renale e la clearance della creatinina. Il risedronato sodico non assorbito viene eliminato immodificato nelle feci. Dopo la somministrazione orale la curva concentrazione-tempo mostra tre fasi di eliminazione con una emivita terminale di 480 ore.

Popolazioni particolari

Anziani: non sono necessarie correzioni della dose.

Pazienti trattati con acido acetilsalicilico/FANS

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso degli studi tossicologici condotti sui ratti e sui cani, sono stati osservati effetti epatotossici dose-dipendenti con risedronato sodico, principalmente come incremento degli enzimi con alterazioni istologiche nel ratto. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. Tossicità testicolare è comparsa nel ratto e nel cane per esposizioni considerate superiori all'esposizione terapeutica nell'essere umano. Nei roditori è stata spesso notata la comparsa di irritazione dose-dipendente alle vie aeree superiori. Effetti simili sono stati segnalati con altri bifosfonati. Si sono osservati anche effetti sul tratto respiratorio inferiore in studi a lungo termine su roditori, tuttavia la rilevanza clinica di questi risultati non è chiara. Negli studi di tossicità riproduttiva per esposizioni prossime a quelle cliniche, sono state osservate variazioni dell'ossificazione a livello sternale e/o cranico nei feti dei ratti trattati e ipocalcemia e mortalità nelle femmine trattate che hanno partorito. Non vi è alcuna prova di teratogenesi alla dose di 3,2 mg/kg/die nel ratto e a quella di 10 mg/kg/die nel coniglio, sebbene i dati siano disponibili solo su un numero limitato di conigli.

La tossicità materna ha impedito lo studio di dosi maggiori. Gli studi sulla genotossicità e sulla carcinogenesi non hanno mostrato alcun rischio particolare per l'essere umano.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina

Crospovidone

Magnesio stearato

Rivestimento con film: Opadry II Pink

Alcool polivinilico

Talco

Macrogol 3350

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/foglio di alluminio in una scatola di cartone.

Blister in confezioni contenenti 2, 4, 6 o 8 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 - 20121 Milano - Italia.

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

AIC n. 040686014 - 75 mg compresse rivestite con film - 2 compresse in blister PVC/PVDC/AL.

AIC n. 040686026 - 75 mg compresse rivestite con film - 4 compresse in blister PVC/PVDC/AL.

AIC n. 040686038 - 75 mg compresse rivestite con film - 6 compresse in blister PVC/PVDC/AL.

AIC n. 040686040 - 75 mg compresse rivestite con film - 8 compresse in blister PVC/PVDC/AL.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Giugno 2012.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2016.