

GioFil Banca Dati Sanitaria Farmaceutica

Risedronato Sodico (Acido Risedronico)

Actonel 35 Mg Compresse Rivestite

Concedibile SSN - Nota CUF 79



Scheda Tecnica

GioFil

Tutti i Diritti Riservati

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**1. Denominazione del Medicinale**

Actonel 35 mg

Compresse rivestite con film

2. Composizione Qualitativa e Quantitativa

Una compressa rivestita con film contiene 35 mg di risedronato sodico, equivalenti a 32,5 mg di acido risedronico.

Eccipienti (vedi 6.1, Elenco degli eccipienti).

3. Forma Farmaceutica

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film, ovali, arancio chiaro, 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.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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.

L'assorbimento di risedronato è influenzato dall'assunzione di cibo quindi, per assicurarne un assorbimento adeguato, i pazienti devono assumere Actonel 35 mg almeno 30 minuti prima del primo cibo, medicinale o bevanda del giorno (eccezione fatta per l'acqua).

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

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 semplice (≥ 120 ml) mantenendo il busto in posizione eretta. Una volta ingerita la compressa è necessario che i pazienti evitino di coricarsi per 30 minuti (vedi 4.4, Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso).

La supplementazione di calcio e vitamina D deve esser considerata in caso di apporto dietetico inadeguato.

Anziani: poiché il farmaco è indicato per la popolazione femminile in postmenopausa, non è necessario un regime posologico specifico nella paziente anziana. Ciò è stato dimostrato anche in pazienti molto anziane, ovvero di età ≥ 75 anni.

Insufficienza renale: non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata. L'uso di risedronato è controindicato nei pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min, vd 4.3 e 5.2)

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità accertata nei confronti di risedronato o di uno dei suoi eccipienti.

Ipocalcemia (vedi 4.4, Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso).

Gravidanza ed allattamento.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

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

L'età' avanzata o fattori clinici di rischio per 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 risedronato) in donne molto anziane (> 80 anni) e' limitata (vedi sezione 5.1 Proprietà Farmacodinamiche).

Alcuni bisfosfonati sono stati associati a esofagiti o ulcere esofagee. I pazienti devono quindi prestare la massima attenzione alle istruzioni sulla somministrazione (vedi 4.2, posologia e modo di somministrazione). In pazienti con anamnesi positiva per disturbi all'esofago che provocano un ritardo del transito esofageo o dello svuotamento gastrico, come restringimento o acalasia, o in pazienti incapaci di mantenere il busto eretto per almeno 30 minuti dal momento in cui assumono la compressa, risedronato deve essere utilizzato con particolare cautela, a causa della limitata esperienza clinica in tali pazienti.

I medici devono sottolineare l'importanza delle istruzioni sulla somministrazione a questi pazienti.

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

4.5 Interazione con altre specialita' medicinali e 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. Negli studi di fase III su risedronato a dosaggio giornaliero nel trattamento dell'osteoporosi, rispettivamente il 33% e il 45% delle pazienti assumevano acido acetilsalicilico o altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

Nello studio di fase III con il dosaggio settimanale, rispettivamente il 57 % ed il 40 % delle pazienti hanno assunto acido acetilsalicilico o altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

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

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

Cibo, bevande (eccezione fatta per l'acqua semplice) e medicinali contenenti cationi polivalenti (quali calcio, magnesio, ferro e alluminio), possono interferire con l'assorbimento di risedronato e non devono essere assunti contemporaneamente al farmaco. Quindi Actonel 35 mg deve essere assunto almeno 30 minuti prima della prima assunzione giornaliera di cibo, medicinali o bevande.

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

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati sufficienti sull'uso di risedronato in donne in gravidanza. Studi effettuati sugli animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedi 5.3, dati preclinici di sicurezza). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Risedronato non deve essere somministrato in gravidanza o in donne che allattano al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

Non è stato osservato alcun effetto sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

In uno studio multicentrico, in doppio cieco, della durata di un anno, di confronto tra Actonel 5 mg/die e Actonel 35 mg/settimana, in donne in postmenopausa affette da osteoporosi, i profili complessivi di tollerabilità e sicurezza, sono risultati simili.

In 9 studi di fase III, della durata massima di 3 anni nell'osteoporosi, i profili complessivi di tollerabilità e sicurezza di Actonel 5 mg/die e del placebo sono risultati simili.

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.

Tabella 1

Eventi Avversi Comuni ($\geq 1/100$ e $< 1/10$) Valutati come Possibilmente o Probabilmente Correlati al Farmaco^B Verificatisi in Studi Clinici di Fase III della Durata Massima di 3 Anni sull'Osteoporosi

<u>Apparato</u>	Studio di un anno		Studi della durata massima di tre anni	
	<u>Actonel 35 mg/settimana</u> % (N=485)	<u>Actonel 5 mg/die</u> % (N=480)	<u>Actonel 5 mg/die</u> % (N=5020)	<u>Placebo</u> % (N=5048)
<u>Corpo</u>		0,8	0,6	0,5
<u>Dolore</u>	1,2	4,2	4,5	4,1
<u>Apparato Gastrointestinale</u>	3,5	4,2	4,3	4,0
<u>Dispepsia</u>	2,9	3,5	3,5	3,3
<u>Nausea</u>	2,5	2,1	5,0	4,8
<u>Dolore addominale</u>	1,9	1,9	3,0	2,7
<u>Stipsi</u>	1,6	1,0	0,9	0,8
<u>Diarrea</u>	1,6	3,1	2,1	1,9
<u>Disturbi gastrointestinali</u>	3,7	1,3	1,8	1,4
<u>Apparato Muscoloscheletrico</u>	1,0			
<u>Dolore Muscoloscheletrico</u>				
<u>Sistema Nervoso</u>				
<u>Cefalea</u>				

Avalutazione dello Sperimentatore.

^BSono stati riportati gli eventi avversi che si sono verificati in $< 1/10$ e $\geq 1/100$ nei gruppi di terapia nello studio di un anno, oppure che si sono verificati in $< 1/10$ e $\geq 1/100$ nei pazienti trattati con Actonel 5 mg/die e verificatisi con un'incidenza maggiore rispetto al placebo negli studi della durata massima di tre anni.

Tabella 2

Eventi avversi non comuni ($\geq 1/1000$, $<1/100$) Valutati come Possibilmente o Probabilmente Correlati al Farmaco^A Verificatisi in Studi Clinici di Fase III della Durata Massima di 3 Anni sull'Osteoporosi ed Associati ai Bisfosfonati

Apparato	Studio di un anno		Studi della durata massima di tre anni	
	<u>Actonel 35 mg/settimana</u> % (N=485)	<u>Actonel 5 mg/die</u> % (N=480)	<u>Actonel 5 mg/die</u> % (N=5020)	<u>Placebo</u> % (N=5048)
<u>Apparato Gastrointestinale</u>				
<u>Esofagite</u>	0,6		0,9	0,9
<u>Ulcera esofagea</u>	0,2	0,6	0,2	0,2
<u>Gastrite</u>	0,0	0,0	0,9	0,7
<u>Disfagia</u>	0,0	1,0	0,4	0,2
<u>Duodenite</u>	0,0	0,4	0,2	0,1
<u>Glossite</u>	0,0	0,4	<0,1	0,1
<u>Stenosi Esofagea</u>	0,0	0,2	<0,1	0,0
		0,2		
Avalutazione dello Sperimentatore.				

Raramente ($\geq 1/1.000$, $<1/100$) sono stati riportati casi di irite durante gli studi clinici.

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. Sono stati inoltre riportati rari casi ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$) di valori anormali nei test della funzionalità epatica.

4.9 Sovradosaggio

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

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 risedronato e ridurre l'assorbimento. In casi di sovradosaggio, è possibile prendere in considerazione una lavanda gastrica al fine di rimuovere risedronato non assorbito.

5. Proprietà Farmacologiche

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmaco-terapeutico: Bisfosfonati

Codice ATC: M05 BA07.

Risedronato 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. In studi preclinici, risedronato ha mostrato una potente azione antiosteoclastica ed antiassorbimento determinando un aumento dose dipendente della massa ossea e della resistenza biomeccanica dell'osso. L'attività di risedronato 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.

Le diminuzioni di tali indici sono risultate simili per Actonel 35 mg/settimana e Actonel 5 mg/die dopo 12 mesi.

Terapia 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 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 a dosaggio giornaliero, ha valutato gli effetti di risedronato sul rischio di fratture dell'anca e vertebrali e ha incluso donne in postmenopausa, sia precoce che tardiva, con o senza fratture. Sono state studiate dosi di 2,5 e 5 mg al giorno e tutti i gruppi, inclusi quelli di controllo, ricevevano calcio e vitamina D (se i livelli basali risultavano 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 controllati verso placebo (n=3661) hanno arruolato donne in postmenopausa, di età inferiore agli 85 anni, con fratture vertebrali al basale. Risedronato 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 due fratture vertebrali la riduzione del rischio relativo di nuove fratture è stata pari al 49% (l'incidenza di nuove fratture vertebrali con risedronato è stata del 18,1%, mentre con placebo è stata del 29%); in quelle con almeno una frattura tale riduzione è risultata pari al 41% (l'incidenza di nuove fratture vertebrali con risedronato è stata del 11,3%, mentre con placebo è stata del 16,3%). L'effetto

del trattamento è stato osservato già dalla fine del primo anno di terapia.

I benefici sono stati osservati anche in donne con fratture multiple al basale.

Risedronato 5 mg al giorno ha ridotto, inoltre, la perdita staturale annua rispetto al gruppo di controllo.

- Due ulteriori studi controllati verso 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 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 NAHNES III) 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 DMO del collo del femore. Dal punto di vista statistico l'efficacia di Risedronato nei confronti del placebo è stata raggiunta solo quando i due gruppi trattati con 2,5 e 5 mg sono stati combinati. I risultati seguenti si basano solo sull'analisi *a posteriori* di sottogruppi di pazienti scelti da casi clinici o sull'attuale definizione di osteoporosi:

- In un sottogruppo di pazienti con T-score della DMO del collo femorale $< -2,5$ DS [NAHNES III] e almeno una frattura vertebrale al basale, Risedronato, somministrato per tre anni, ha ridotto il rischio di frattura dell'anca del 46% rispetto al gruppo di controllo (l'incidenza cumulativa delle fratture d'anca nei gruppi trattati con risedronato 2,5 o 5 mg è stata del 3,8%, mentre con placebo è stata del 7,4%).

- I dati suggeriscono che una protezione più limitata si osserva in pazienti più anziani (> 80 anni). Questo può essere conseguenza dall'accresciuta importanza dei fattori di rischio non scheletrici per frattura dell'anca con il passare degli anni.

In questi studi l'analisi degli end-point secondari ha messo in evidenza la riduzione 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 5 mg al giorno somministrato per 3 anni ha aumentato la densità minerale ossea (DMO) della colonna lombare, del collo femorale, 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 3 anni di trattamento con risedronato 5 mg al giorno, si è osservata una rapida inversione degli effetti soppressivi di risedronato sulla velocità di turn-over osseo.
- Le biopsie ossee effettuate su donne in postmenopausa in terapia con risedronato 5 mg al giorno per 2 - 3 anni, hanno confermato la prevista moderata diminuzione del turnover osseo. Il tessuto osseo formatosi durante il trattamento con Risedronato è risultato avere struttura lamellare e tasso di mineralizzazione ossea normali. Questi dati, insieme alla diminuita incidenza di fratture vertebrali di natura osteoporotica in donne con osteoporosi, sembrano confermare l'assenza di effetti dannosi sulla qualità dell'osso.
- Rilevamenti endoscopici effettuati su di un certo numero di pazienti, sia in terapia con Risedronato, 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 si siano osservati rari casi di duodenite.

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 50 mg/settimana). La biodisponibilità orale della compressa è mediamente dello 0,63% e diminuisce quando risedronato viene somministrato con il cibo. La biodisponibilità è risultata simile in uomini e donne.

Distribuzione: Il volume di distribuzione medio allo *steady state* nell'uomo è di 6,3 l/kg. La frazione di farmaco legata alle proteine del plasma è di circa il 24%.

Metabolismo: Non è vi e' evidenza che risedronato 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 e' 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. Risedronato non assorbito viene eliminato immutato attraverso le feci. Dopo somministrazione endovenosa la curva concentrazione-tempo mostra tre fasi di eliminazione con una emivita terminale di 480 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso degli studi tossicologici condotti sui ratti e sui cani sono stati osservati effetti epatotossici di risedronato 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 alla dose orale di 20mg/kg/die e 8 mg/kg/die, rispettivamente. Nei roditori e' 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 e' 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 e' alcuna prova di teratogenesi alla dose di 3,2mg/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. I dati preclinici non rivelano alcun rischio particolare per l'uomo, sulla base di studi convenzionali di genotossicità e carcinogenesi.

6. Informazioni Farmaceutiche

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa: Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, crospovidone, magnesio stearato.

Rivestimento: Dri-Klear [idrossipropilmetilcellulosa, macrogol 400, idrossipropilcellulosa, macrogol 8000 e biossido di silicio], Chroma-Tone White DDB-7536W [titanio biossido (E171), idrossipropilmetilcellulosa], ossido di ferro giallo (E 172), ossido di ferro rosso (E 172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna precauzione speciale 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 (3x4), o 16 (4x4) compresse*.

*E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione.

Nessuna istruzione particolare.

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Procter & Gamble S.r.l.

Viale Cesare Pavese 385

00144 ROMA

8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio

4 compresse rivestite con film da 35 mg A.I.C. 034568105/M

- 1 compressa rivestita con film da 35 mg A.I.C. 034568081/M**
 - 2 compresse rivestite con film da 35 mg A.I.C. 034568093/M**
 - 10 compresse rivestite con film da 35 mg A.I.C. 034568117/M**
 - 12 compresse rivestite con film da 35 mg A.I.C. 034568129/M**
 - 16 compresse rivestite con film da 35 mg A.I.C. 034568131/M**
- 9. Data di prima autorizzazione / rinnovo dell'autorizzazione**
- 4 compresse rivestite con film da 35 mg 11 Novembre 2003**
 - 1 compressa rivestita con film da 35 mg 11 Novembre 2003**
 - 2 compresse rivestite con film da 35 mg 11 Novembre 2003**
 - 10 compresse rivestite con film da 35 mg 11 Novembre 2003**
 - 12 compresse rivestite con film da 35 mg 11 Novembre 2003**
 - 16 compresse rivestite con film da 35 mg 11 Novembre 2003**
- 10. Data di (parziale) revisione del testo Novembre 2003**

GioFil

IL PORTALE DELL'INFORMAZIONE SANITARIA FARMACEUTICA

[Chi è GioFil](#)

[Iscrizione](#)

[Email](#)

[Archivi](#)

Banca Dati Sanitaria Farmaceutica

[MEDICI e VETERINARI](#)

[FARMACISTI](#)

[CLIENTI](#)

[ACCESSO LIBERO](#)



GioFil.TV e TG Sanità

[PRESENTAZIONE](#)

[ACCESSO TG SANITÀ](#)

[ACCESSO GioFil TV](#)



ECM-Formazione a distanza

[PRESENTAZIONE](#)

[ACCESSO DIRETTO](#)



GioFil-Altri progetti

[Engine](#)

[Accessi privilegiati](#)

[GioFil Off-Line](#)

