

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MEDEOROS 75 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di risedronato sodico (equivalenti a 86,07 mg di risedronato sodico emipentaidrato).

Eccipiente con effetti noti: lattosio.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rotonda, biconvessa, di colore rosa chiaro, di 11,5 mm di diametro, con impresso "75" su un lato.

## 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 1 compressa da 75 mg per via orale per due giorni consecutivi al mese. La prima compressa di MEDEOROS 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 MEDEOROS 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 MEDEOROS 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 MEDEOROS 75 mg devono prenderla la mattina successiva nel 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 MEDEOROS 75 mg nei due giorni consecutivi al mese nel giorno in cui la compressa viene assunta abitualmente.

- Se le successive dosi mensili di MEDEOROS 75 mg sono previste entro 7 giorni, i pazienti devono attendere fino alla dose mensile successiva e continuare quindi ad assumere MEDEOROS 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 MEDEOROS 75 mg con un bicchiere di acqua di rubinetto ( $\geq 120$  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 bifosfonati per l'osteoporosi. La necessità di un trattamento continuativo deve essere rivalutata in ogni singolo paziente periodicamente in funzione dei benefici e rischi potenziali del 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 di 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 bifosfonati e non devono essere assunti contemporaneamente al risedronato sodico (vedere paragrafo 4.5). Per raggiungere l'efficacia desiderata, è necessario attenersi strettamente alle istruzioni sulla somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

L'efficacia dei bifosfonati 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 bifosfonato.

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

I bifosfonati 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 sodico 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 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 risedronato sodico. È inoltre necessario correggere altri disturbi del metabolismo minerale e osseo (quali disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D) quando si inizia la terapia con MEDEOROS.

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 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 anche riportata 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 hanno sviluppato 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 per suggerire 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.

È stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bifosfonati, prevalentemente in associazione a terapia 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.

#### Fratture atipiche del femore

Sono state riportate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bifosfonati per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte, possono verificarsi in qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato con reperti di diagnostica per immagini a evidenze radiografiche di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bifosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. È stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bifosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio/rischio individuale.

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

### **MEDEOROS 75 mg 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.

### **MEDEOROS 75 mg contiene sodio**

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

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

Non sono stati condotti studi di 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 antiinfiammatori non steroidei (FANS). Nello studio di fase III di confronto tra 75 mg per 2 giorni consecutivi al mese e 5 mg al giorno nelle donne in post menopausa, 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**

### Gravidanza

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.

### Allattamento

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.**

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

## **4.8 Effetti indesiderati**

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

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

Gli effetti indesiderati verificatisi durante gli studi clinici di fase III nelle donne con osteoporosi postmenopausale trattate fino a 36 mesi con risedronato sodico alla dose di 5 mg/die (n=5020) o con placebo (n=5048), 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 su dati di effetti indesiderati/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% (l'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.

I seguenti ulteriori effetti indesiderati sono stati riportati durante la commercializzazione del prodotto di riferimento (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 bifosfonati).

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <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 farmacoterapeutica: Bifosfonati, codice ATC: M05BA07.

#### Meccanismo d'azione

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.

#### 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 2 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 alcol 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 densità minerale ossea (DMO) a livello della colonna vertebrale lombare, il risedronato sodico 75 mg (n=524) per due giorni consecutivi al mese si è dimostrato equivalente a 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 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 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 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  $\leq -3$  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 anni o più 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 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 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, 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 e 5 mg è stata del 3,8%, con placebo del 7,4%).
  - I dati suggeriscono che nei pazienti più anziani ( $\geq 80$  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 DMO della colonna lombare, del collo del femore, del trocantere e del polso rispetto al gruppo di controllo e ha aumentato 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 oggetto di valutazione 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 di età con lieve o moderata osteogenesi imperfetta. 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 verso il gruppo placebo; tuttavia è stato osservato un aumento del numero di pazienti 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 dei pazienti che ha riportato fratture cliniche era del 30,5% 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 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. È 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'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. 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 antiinfiammatori non steroidei (FANS)*

Tra i pazienti che assumevano regolarmente (3 o più giorni a settimana) acido acetilsalicilico o FANS, l'incidenza di eventi avversi a livello del tratto gastrointestinale superiore, nei pazienti trattati con risedronato sodico, è risultata simile a quella del gruppo di controllo (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 bifosfonati. 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 la carcinogenesi non hanno mostrato alcun rischio particolare per l'essere umano.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo: Cellulosa microcristallina, crospovidone, magnesio stearato, lattosio monoidrato,  
Rivestimento: ferro ossido rosso, silice colloidale anidra, titanio diossido, macrogol 400, macrogol 8000, ipromellosa, idrossipropilcellulosa.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PVDC/Al in una scatola di cartone.  
Confezione: 2 e 6 compresse.

## **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**

S.F. GROUP Srl  
Via Tiburtina 1143  
00156 Roma  
Italia

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

AIC n. 040044024 "MEDEOROS 75 mg compresse rivestite con film – 2 compresse"  
AIC n. 040044036 "MEDEOROS 75 mg compresse rivestite con film – 6 compresse"

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

Data della prima autorizzazione: Giugno 2016  
Data del rinnovo più recente:

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

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MEDEOROS 35 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: risedronato sodico 35 mg (come risedronato sodico emipentaidrato 40,2 mg)

Eccipiente con effetti noti: lattosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rotonde, arancio chiaro di 9 mm di diametro.

### 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 alto 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 alla settimana. La compressa deve essere presa lo stesso giorno 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 di risedronato sodico è influenzato dal cibo e pertanto, per assicurarne un assorbimento adeguato, i pazienti devono assumere risedronato sodico:

- 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).

I pazienti devono essere informati che nel caso dimentichino di assumere una compressa di MEDEOROS 35 mg devono prenderla nel giorno stesso in cui se lo ricordano. I pazienti devono poi riprendere l'assunzione di una compressa alla settimana 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 in bocca o masticata. Per favorire il transito esofageo della compressa assumere risedronato sodico con un bicchiere di acqua di rubinetto ( $\geq 120$  ml) mantenendo il busto in posizione eretta (in piedi o seduti). Una volta ingerita la compressa è necessario che i pazienti evitino di coricarsi per 30 minuti (vedere paragrafo 4.4). La supplementazione di calcio e vitamina D deve essere considerata in caso di apporto dietetico inadeguato.

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

## 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipopocalcemia (vedere paragrafo 4.4).
- Gravidanza e allattamento.
- Grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina  $< 30$  ml/min).

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

Le evidenze a supporto dell'efficacia dei bifosfonati compreso risedronato sodico, in donne molto anziane (più di 80 anni) sono limitate (vedere paragrafo 5.1).

I bifosfonati 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 sodico 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 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 risedronato sodico. È inoltre necessario correggere altri disturbi del metabolismo minerale e osseo (per es. disfunzione paratiroidea, ipovitaminosi D) quando si inizia la terapia con MEDEOROS.

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 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 anche riportata 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 hanno sviluppato 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 per suggerire 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.

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.

#### Fratture atipiche del femore

Sono state riportate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bifosfonati per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte, possono verificarsi in qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato con reperti di diagnostica per immagini a evidenze radiografiche di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bifosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. È stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bifosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale.

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

#### **MEDEOROS 35 mg 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.

#### **MEDEOROS 35 mg contiene sodio**

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

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

Non sono stati effettuati studi d'interazione 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 del 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 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 donne).

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

##### Gravidanza

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 nella donna non è noto.

##### Allattamento

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.**

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

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

Gli effetti indesiderati verificatisi durante gli studi clinici di fase III nelle donne con osteoporosi postmenopausale trattate fino a 36 mesi con risedronato sodico alla dose di 5 mg/die (n=5020) o con placebo (n=5048), 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 effetti indesiderati/laboratorio/rechallenge provenienti da studi clinici precedenti.

In uno studio multicentrico, in doppio cieco, della durata di 1 anno, di confronto tra risedronato 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 farmaco (incidenza maggiore nel gruppo risedronato 35 mg rispetto al gruppo risedronato sodico 5 mg): disturbi gastrointestinali (1,6% vs. 1,0%) e dolore (1,2% vs. 0,8%).

In uno studio multicentrico della durata di 2 anni condotto negli uomini affetti da osteoporosi, i profili complessivi di sicurezza e tollerabilità tra il gruppo sottoposto a terapia attiva 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 delle iniziali diminuzioni a carattere lieve, transitorio e asintomatico dei livelli sierici di calcio e fosfato.

I seguenti ulteriori effetti indesiderati sono stati riportati 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 vasculiti leucocitoclastiche.  
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 bifosfonati).  
Molto raro: osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bifosfonati).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato 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 farmacoterapeutica: Bifosfonati, codice ATC: M05BA07.

#### Meccanismo d'azione

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.

#### 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 di donne in postmenopausa, diminuzioni degli indici biochimici del turnover osseo sono state

17/22

osservate entro il primo mese e hanno raggiunto il livello massimo entro 3-6 mesi. Le diminuzioni di tali indici sono risultate simili con risedronato 35 mg e risedronato 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, risedronato 35 mg/settimana (n=485) si è dimostrato equivalente ad risedronato 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 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 la riduzione del rischio relativo di nuove fratture è stata del 49% (l'incidenza di nuove fratture vertebrali con risedronato sodico è stata del 18,1% mentre con placebo del 29%), in quelle con almeno 1 frattura tale riduzione è risultata pari al 41% (l'incidenza di nuove fratture vertebrali con risedronato è stata dell'11,3% mentre con placebo del 16,3%). 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 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 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, 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 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 ( $\geq 80$  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.
- Le biopsie ossee effettuate su donne in postmenopausa, trattate con risedronato sodico 5 mg al giorno per 2-3 anni hanno confermato la prevista moderata diminuzione del turnover osseo. Il tessuto osseo durante il trattamento con risedronato sodico è risultato avere una struttura lamellare e tasso di mineralizzazione ossea normali. Questi dati insieme alla diminuita incidenza di fratture di natura osteoporotica, vertebrale in donne con osteoporosi, sembra 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 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*

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

Gli aumenti della DMO sono stati osservati già dopo 6 mesi dall'inizio del trattamento con risedronato sodico. Il risedronato sodico 35 mg una volta alla settimana ha prodotto incrementi medi della DMO 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 oggetto di valutazione 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) su pazienti pediatriche di età compresa tra 4 anni e meno di 16 anni di età 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

19/22

della colonna lombare nel gruppo risedronato verso il gruppo placebo; tuttavia un aumento del numero di pazienti con almeno 1 nuova frattura vertebrale morfometrica (valutata radiograficamente), è stato trovato 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 farmaco 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'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 immutato attraverso le feci. Dopo somministrazione orale la curva concentrazione-tempo mostra tre fasi di eliminazione con una emivita terminale di 480 ore.

### Popolazioni particolari

#### *Pazienti anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento 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 FANS, l'incidenza di eventi avversi a livello del tratto gastrointestinale superiore, nei 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 bifosfonati. Effetti sul

20/22

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: Cellulosa microcristallina, crospovidone, magnesio stearato, lattosio monoidrato,  
Rivestimento: ferro ossido rosso, ferro ossido giallo, silice colloidale anidra, titanio diossido, macrogol 400, macrogol 8000, ipromellosa, idrossipropilcellulosa.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister opaco di PVC/PVDC/Alluminio in una scatola di cartone  
Confezione: 4 compresse

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

S.F. GROUP Srl  
Via Tiburtina 1143  
00156 Roma  
Italia

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

AIC n. 040044012 "MEDEOROS 35 mg compresse rivestite con film – 4 compresse"

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

Data di prima autorizzazione: 20 giugno 2011

Data del rinnovo più recente:

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

Agenzia Italiana del Farmaco