

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Risedronat Arena 30 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține risedronat de sodiu 30 mg sub formă de risedronat de sodiu hemipentahidrat.

Excipienți: lactoză monohidrat 2,00 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu diametrul de 11,2 mm, marcate cu "30" pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul bolii osoase Paget.

4.2 Doze și mod de administrare

La adulți, doza zilnică recomandată este de un comprimat filmat de Risedronat Arena 30 mg, pe cale orală, timp de 2 luni. Dacă se consideră necesar ca tratamentul să se repete (la cel puțin 2 luni post-tratament), terapia se poate relua cu aceeași doză pentru aceeași perioadă de timp.

Absorbția risedronatului de sodiu este influențată de prezența alimentelor, de aceea, pentru a asigura o absorbție adecvată, pacienții trebuie să ia Risedronat Arena 30 mg:

- ▲ înainte de micul dejun: cu cel puțin 30 de minute înainte de orice aliment, alt medicament sau băutură (exceptând apa plată) din ziua respectivă.

Deoarece în mod particular administrarea înaintea micului dejun nu este practică, risedronatul poate fi luat între mese sau seara la aceeași oră, cu respectarea strictă a următoarelor instrucțiuni, pentru a asigura faptul că risedronatul este luat numai pe stomacul gol:

- ▲ A(Între mese: cu cel puțin 2 ore înainte și cel puțin 2 ore după orice aliment, băutură (exceptând apa plată) sau medicament.
- ▲ B) Seara: la cel puțin 2 ore după ultimul aliment, băutură (exceptând apa plată) sau medicament din ziua respectivă. Risedronat Arena 30 mg trebuie să fie luat cu cel puțin 30 minute înainte de culcare.

Dacă ocazional o doză este uitată, Risedronat Arena 30 mg, trebuie să fie luat, înainte de micul dejun, între mese sau seara conform instrucțiunilor de mai sus.

Comprimatul trebuie înghițit întreg și nu trebuie mestecat sau supt. Pentru a favoriza tranzitul comprimatului până în stomac, Risedronat Arena 30 mg trebuie administrat în ortostatism, cu un pahar cu apă plată (≥ 120 ml). Pacientul nu trebuie să se așeze în poziție orizontală timp de 30 de minute după administrarea comprimatului (vezi pct. 4.4).

Administrarea suplimentară de calciu și vitamina D poate fi luată în considerare de către medic, dacă aportul alimentar este inadecvat, mai ales pentru că turn-over-ul osos este semnificativ crescut în boala Paget osoasă.

Nu a fost stabilită durata optimă a tratamentului cu bifosfonați pentru osteoporoză. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reevaluată periodic, în funcție de beneficiile și riscurile potențiale ale administrării risedronatului, pentru fiecare caz în parte, în special după 5 sau mai mulți ani de utilizare.

Vârstnici: nu este necesară ajustarea dozelor, deoarece biodisponibilitatea, distribuția și eliminarea au fost similare la vârstnici (peste 60 de ani) și la subiecții mai tineri. Această observație a fost făcută și la pacientele aflate în postmenopauză foarte vârstnice, de 75 de ani și mai mult.

Insuficiență renală: la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozelor. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul plasmatic al creatininei < 30 ml/min) este contraindicată administrarea de risedronat de sodiu (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Copii și adolescenți: Risedronatul de sodiu nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauza datelor insuficiente privind siguranța și eficacitatea (vezi pct. 5.1).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la risedronat de sodiu sau la oricare dintre excipienți.

Hipocalcemie (vezi pct. 4.4).

Sarcină și alăptare.

Insuficiență renală severă (clearance-ul plasmatic al creatininei < 30 ml/min).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Alimentele, băuturile (altele decât apa plată) și medicamentele care conțin cationi polivalenți (de exemplu calciu, magneziu, fer și aluminiu) interferează cu absorbția bifosfonaților și nu trebuie administrate concomitent cu Risedronat Arena 30 mg (vezi pct. 4.5). Pentru a atinge eficacitatea scontată, este necesară respectarea cu strictețe a recomandărilor privind administrarea (vezi pct. 4.2).

Bifosfonații au fost asociați cu esofagită, gastrită, ulcerații esofagiene și ulcere gastro-duodenale. De aceea, este necesară prudență:

- ▲ la pacientele cu antecedente de afecțiuni esofagiene care întârzie tranzitul sau golirea esofagiană, cum sunt stenoza sau achalazia.
- ▲ la pacientele care nu pot sta în ortostatism cel puțin 30 de minute după ce s-a administrat comprimatul.
- ▲ dacă se administrează risedronat la paciente cu afecțiuni esofagiene sau ale tractului gastro-intestinal superior, active sau recente.

Medicii trebuie să insiste în mod deosebit asupra importanței respectării instrucțiunilor de administrare și alertării în cazul apariției semnelor sau simptomelor unei posibile reacții esofagiene. Pacienții trebuie sfătuiți să ceară imediat asistență medicală în cazul în care dezvoltă simptome de

iritație esofagiană cum sunt disfagie, odinofagie, durere retrosternală sau pirozis nou apărut sau agravat.

Hipocalcemia trebuie tratată înainte de începerea tratamentului cu Risedronat Arena 30 mg. Alte tulburări ale metabolismului osos sau mineral (de exemplu disfuncție paratiroidiană, hipovitaminoză D) trebuie tratate în momentul începerii terapiei cu Risedronat Arena 30 mg.

Osteonecroza de maxilar, în general asociată cu o extracție dentară și/sau infecție locală (inclusiv osteomielită), a fost raportată la pacienții cu cancer care urmau scheme de tratament ce conțineau bifosfonați cu administrare, în principal, intravenoasă. Multe dintre aceste pacienți urmau, de asemenea, chimioterapie și tratament cu corticosteroizi. Osteonecroza de maxilar a fost raportată, de asemenea, la pacienți cu osteoporoză tratate cu bifosfonați administrați pe cale orală.

La pacienții cu factori de risc asociați (de exemplu cancer, chimioterapie, radioterapie, tratament cu corticosteroizi, igienă orală deficitară), înainte de începerea tratamentului cu bifosfonați, trebuie luată în considerare o examinare dentară, cu măsuri preventive stomatologice adecvate.

În timpul tratamentului cu Risedronat Arena 30 mg, acești pacienți trebuie să evite, dacă este posibil, procedurile stomatologice invazive. Pentru pacienții care dezvoltă osteonecroză de maxilar în timpul tratamentului cu bifosfonați, chirurgia dentară poate exacerba afecțiunea. Pentru pacienții care necesită proceduri stomatologice, nu există date disponibile care să indice dacă întreruperea tratamentului cu bifosfonați scade riscul dezvoltării osteonecrozei de maxilar.

Planul de măsuri terapeutice pentru fiecare pacient trebuie ghidat de judecata clinică a medicului curant, în funcție de evaluarea individuală a raportului beneficiu/risc.

Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanterice și de diafiză femurală, în special la pacienții care urmează un tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Aceste fracturi transversale sau oblice scurte pot apărea oriunde de-a lungul femurului, imediat de sub trohanterul mic până imediat deasupra platoului supracondilar. Aceste fracturi apar în urma unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unii pacienți prezintă durere la nivelul coapsei sau la nivel inghinal, asociată adesea cu aspecte imagistice de fracturi de stres, prezente cu săptămâni până la luni de zile înainte de apariția unei fracturi femurale complete. Fracturile sunt adesea bilaterale; de aceea, la pacienții tratați cu bifosfonați la care s-a confirmat apariția unei fracturi de diafiză femurală, trebuie examinat femurul contralateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi. La pacienții la care se suspicionează o fractură femurală atipică până la finalizarea evaluării trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bifosfonați pe baza aprecierii raportului risc-beneficiu individual. În timpul tratamentului cu bifosfonați, pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice durere la nivelul coapsei, șoldului sau la nivel inghinal, iar orice pacient care prezintă astfel de simptome trebuie evaluat pentru o fractură femurală incompletă.

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunile medicamentoase, însă în cursul studiilor clinice efectuate nu s-au raportat interacțiuni semnificative clinic cu alte medicamente.

Administrarea concomitentă de medicamente care conțin cationi polivalenți (de exemplu calciu, magneziu, fer și aluminiu) va interfera cu absorbția risedronatului de sodiu (vezi pct. 4.4).

Risedronatul de sodiu nu este metabolizat sistemic, nu este inductor enzimatic al citocromului P450 și se leagă puțin de proteinele plasmatiche.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu există date suficiente cu privire la utilizarea risedronatului de sodiu la femeile gravide. Studiile efectuate la animale au arătat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut.

Studiile efectuate la animale arată că o cantitate mică de risedronat de sodiu trece în laptele matern.

Risedronatul de sodiu nu trebuie administrat la gravide sau la femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-a observat niciun efect asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Risedronatul de sodiu a fost evaluat în studii clinice de fază III care au inclus peste 15000 de pacienți. Majoritatea evenimentelor adverse observate în studiile clinice au fost de intensitate ușoară până la moderată și nu au necesitat, de obicei, întreruperea tratamentului.

Evenimentele adverse raportate în studiile clinice de fază III la femei în postmenopauză cu osteoporoză, tratate timp de 36 luni cu risedronat de sodiu în doză de 5 mg/zi (n=5020) sau placebo (n=5084) și considerate posibil sau probabil corelate cu risedronatul sunt enumerate mai jos, utilizând următoarea convenție (incidențele versus placebo sunt prezentate în paranteze): foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$).

Tulburări ale sistemului nervos:

Frecvente: cefalee (1,8% vs. 1,4%)

Tulburări oculare:

Mai puțin frecvente: irită*

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente: constipație (5,0% vs. 4,8%), dispepsie (4,5% vs. 4,1%), greață (4,3% vs. 4,0%), dureri abdominale (3,5% vs. 3,3%), diaree (3,0% vs. 2,7%)

Mai puțin frecvente: gastrită (0,9% vs. 0,7%), esofagită (0,9% vs. 0,9%), disfagie (0,4% vs. 0,2%), duodenită (0,2% vs. 0,1%), ulcer esofagian (0,2% vs. 0,2%)

Rare: glosită ($< 0,1\%$ vs. 0,1%), stenoză esofagiană ($< 0,1\%$ vs. 0,0%)

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

Frecvente: durere musculo-scheletică (2,1% vs. 1,9%)

Investigații:

Rare: valori anormale ale testelor funcției hepatice*

*Fără incidente relevante în studiile de fază III pentru osteoporoză; frecvența se bazează pe reevaluarea evenimentelor adverse/rezultatelor de laborator din studiile clinice anterioare.

Într-un studiu clinic de fază III pentru boala Paget comparând risedronat vs. etidronat (61 pacienți în fiecare grup) au fost raportate următoarele reacții adverse suplimentare considerate posibile sau probabil legate de medicament de către investigatori (cu incidență mai mare la risedronat decât la etidronat): artralгии (9,8% vs. 8,2%); ambliopie, apnee, bronșite, colite, leziuni corneene, crampe la nivelul gambelor, ameteți, ochi uscat, sindrom pseudogripal, hipocalcemia, miastenii, nicturie, edem periferic, dureri osoase, dureri toracice, tinitus, rash, sinuzite și scădere ponderală (toate la 1,6% vs. 0,0%)

Investigații de laborator: la unele paciente a fost raportată scăderea precoce, tranzitorie, asimptomatică și ușoară a valorilor serice ale calciului și fosfatului.

După punerea pe piață, au fost raportate următoarele reacții adverse suplimentare (cu frecvență necunoscută):

Tulburări oculare:
irită, uveită

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:
osteonecroză de maxilar

Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat:
hipersensibilitate și reacții cutanate, inclusiv angioedem, erupție generalizată, urticarie și reacții buloase, unele severe, inclusiv cazuri izolate de sindrom Steven-Johnson și necroliză epidermică toxică.
alopecie

Tulburări ale sistemului imunitar:
reacție anafilactică

Tulburări hepatobiliare:
tulburări hepatice grave. În cele mai multe dintre cazurile raportate, pacientele au fost tratate și cu alte medicamente cunoscute că determină tulburări hepatice.

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații specifice cu privire la tratamentul supradozajului cu risedronat de sodiu.

Consecutiv supradozajului marcat sunt de așteptat scăderi ale calcemiei. Semne și simptome de hipocalcemie pot să apară la unele dintre aceste paciente..

Trebuie să se administreze lapte sau antiacide care conțin magneziu, calciu sau aluminiu, pentru a lega risedronatul de sodiu și a-i reduce absorbția. În cazul supradozajului marcat poate fi luat în considerare lavajul gastric, pentru îndepărtarea risedronatului de sodiu neabsorbit.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul afecțiunilor osoase, medicamente ce influențează structura osoasă și mineralizarea, bifosfonați, codul ATC: M05BA07.

Risedronatul de sodiu este un piridinil-bifosfonat care se leagă de hidroxiapatita osoasă și inhibă resorbția osoasă mediată de osteoclaste. Turn-over-ul osos este redus, în timp ce activitatea osteoblastelor și mineralizarea osoasă sunt menținute.

Boala Paget osoasă: în programul clinic, risedronatul de sodiu a fost studiat la pacienți cu boala Paget osoasă. După terapia cu risedronat de sodiu 30 mg pe zi, timp de 2 luni s-au demonstrat următoarele :

- ▲ Fosfataza alcalină serică s-a normalizat la 77 % dintre pacienți comparativ cu 11 % din grupul de control (etidronate 400 mg pe zi, 6 luni). Au scăzut semnificativ proporțiile hidroxiprolină/creatinină urinară și deoxipiridinolină/creatinină urinară.
- ▲ Radiografiile făcute inițial și după 6 luni au demonstrat o reducere a extinderii leziunilor osteolitice la nivelul scheletului membrelor și axial. Nu s-au înregistrat noi fracturi.

- ▲ Raspunsul terapeutic a fost similar la pacienții cu boala Paget osoasă, independent de alte tratamente anterioare pentru boala Paget osoasă sau de severitatea bolii.
- ▲ 53 % dintre pacienții urmăriți 18 luni după inițierea unui singur ciclu terapeutic de 2 luni au rămas în remisie biochimică.

Copii și adolescenți: siguranța și eficacitatea risedronatului de sodiu sunt investigate într-un studiu aflat în desfășurare la copiii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 16 ani, cu osteogenesis imperfectă. După finalizarea fazei randomizate, cu durata de un an, dublu orb, placebo controlată, a fost demonstrată o creștere semnificativă statistic a DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare în grupul care a primit risedronat comparativ cu grupul care a primit placebo; cu toate acestea, un număr crescut cu cel puțin o fractură vertebrală morfometrică nouă (identificată radiologic) a fost observat în grupul cu risedronat de sodiu comparativ cu placebo. Global, rezultatele nu susțin utilizarea risedronatului de sodiu la copiii și adolescenți cu osteogenesis imperfectă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție: După o doză orală, absorbția este relativ rapidă (timpul de atingere a concentrației plasmatice maxime - t_{max} este de aproximativ o oră) și este independentă de doză în intervalul studiat (2,5-30 mg). Biodisponibilitatea orală medie a comprimatului filmat este 0,63% și scade atunci când risedronatul de sodiu se administrează concomitent cu alimente. Biodisponibilitatea a fost similară la bărbați și la femei.

Distribuție: La om, volumul mediu aparent de distribuție la starea de echilibru este de 6,3 l/kg. Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 24%.

Metabolizare: Nu există dovezi care să indice că risedronatul de sodiu este metabolizat sistemic.

Eliminare: Aproximativ jumătate din doza absorbită se elimină prin urină în decurs de 24 de ore; 85% din doza administrată intravenos se regăsește în urină după 28 zile. Clearance-ul renal mediu este de 105 ml/min iar clearance-ul total mediu este de 122 ml/min, diferența fiind probabil atribuită clearance-ului prin adsorbție osoasă. Clearance-ul renal nu este dependent de concentrație și există o relație lineară între clearance-ul renal și clearance-ul creatininei. Risedronatul de sodiu neabsorbit se elimină nemodificat prin fecale. După administrare orală, curba concentrație-timp indică 3 faze de eliminare, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 480 ore.

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei.

Pacienți care utilizează acid acetilsalicilic/AINS: La pacienții care utilizează regulat acid acetilsalicilic sau AINS (3 sau mai multe zile pe săptămână), incidența evenimentelor adverse la nivelul tractului gastro-intestinal superior a fost similară la pacienții tratați cu risedronat de sodiu și la cele din grupul de control.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii toxicologice efectuate la șobolan și câine s-au observat efecte toxice hepatice ale risedronatului de sodiu, dependente de doză, în special creșteri ale valorilor plasmatice ale enzimelor hepatice, asociate cu modificări histologice la șobolan. Relevanța clinică a acestor observații este necunoscută. La șobolan și câine s-a observat toxicitate testiculară la nivele de expunere considerate superioare expunerii care rezultă prin utilizarea dozelor terapeutice la om. Irritații ale căilor respiratorii superioare, dependente de doză, au fost frecvent semnalate la rozătoare. Efecte similare s-au observat și în cazul altor bifosonați. Efecte asupra tractului respirator inferior au fost observate, de asemenea, și în studiile pe termen lung la rozătoare, cu toate că semnificația clinică a acestor observații nu este clară. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere, la expuneri apropiate de expunerea clinică, au pus în evidență modificări de osificare la nivelul sternului și/sau craniului fetușilor șobolanilor tratați și hipocalcemie și mortalitate la femelele gestante care au fost lăsate să nască. Nu s-au

evidențiat efecte teratogene la doze de 3,2 mg/kg și zi la șobolan, respectiv 10 mg/kg și zi la iepure, cu toate că datele disponibile provin doar de la un număr mic de iepuri. Toxicitatea maternă a împiedicat testarea unor doze mai mari. Studiile de genotoxicitate și carcinogenitate nu au evidențiat niciun risc particular pentru om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Amidon de porumb pregelatinizat,
Celuloză microcristalină pH102
Crospovidonă
Sterat de magneziu.

Film

Hipromeloză (E 464)
Dioxid de titan (E 171)
Lactoză monohidrat
Macrogol 4000.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC-PE-PVDC/Al a 15 comprimate filmate.
Cutie cu 2 blistere din PVC-PE-PVDC/Al a câte 15 comprimate filmate.
Cutie cu 4 blistere din PVC-PE-PVDC/Al a câte 15 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Arena Group SA
Str. Ștefan Mihăileanu nr. 31,
sector 2, București
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11829/2019/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2019