

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Risedronat Arena 35 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține risedronat de sodiu 35 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 "35" pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul osteoporozei postmenopauză, pentru a reduce riscul de fracturi vertebrale.

Tratamentul osteoporozei postmenopauză constituite pentru a reduce riscul de fracturi de șold (vezi pct. 5.1).

Tratamentul osteoporozei la bărbați cu risc crescut de fracturi (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

La adulți, doza zilnică recomandată este de un comprimat filmat 35 mg, pe cale orală, o dată pe săptămână. Comprimatul trebuie administrat în aceeași zi în fiecare săptămână.

Absorbția risedronatului de sodiu este influențată de prezența alimentelor, de aceea, pentru a asigura o absorbție adecvată, pacientul trebuie să ia Risedronat Arena 35 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.

În cazul în care se omite o doză, pacientul trebuie să fie instruit să ia comprimatul de Risedronat Arena 35 mg în ziua în care și-a amintit. Ulterior, pacientul trebuie să revină la administrarea unui comprimat o dată pe săptămână, în ziua în care lua, în mod obișnuit, comprimatul. Nu trebuie luate 2 comprimate în aceeași zi.

Comprimatul trebuie înghițit întreg și nu trebuie mestecat sau supt. Pentru a favoriza tranzitul comprimatului până în stomac, Risedronat Arena 35 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 trebuie luată în considerare dacă aportul alimentar este inadecvat.

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 paciențele 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 35 mg (vezi pct. 4.5). Pentru a atinge eficacitatea scontată, este necesară respectarea cu strictețe a recomandărilor privind administrarea (vezi pct. 4.2).

Eficacitatea bifosfonaților în tratamentul osteoporozei postmenopauză este corelată cu prezența unei densități minerale osoase (DMO) scăzute (scorul-T al DMO la nivelul șoldului sau al coloanei vertebrale lombare $< -2,5$ DS) și/sau cu prezența în antecedente a fracturilor.

Vârsta înaintată sau factorii de risc pentru fracturi, prezenți izolat, nu constituie un motiv de inițiere a tratamentului osteoporozei cu bifosfonați.

Dovezile în sprijinul eficienței bifosfonaților, inclusiv a Risedronat Arena 35 mg, la pacienții foarte vârstnici (> 80 de ani) sunt limitate (vezi pct. 5.1).

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

- ▲ la pacienții cu antecedente de afecțiuni esofagiene care întârzie tranzitul sau golirea esofagiană, cum sunt stenoza sau achalazia.
- ▲ la pacienții care nu pot sta în ortostatism cel puțin 30 de minute după ce s-a administrat comprimatul.
- ▲ dacă se administrează risedronat la pacienții 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 35 mg. Alte tulburări ale metabolismului osos sau mineral (de exemplu disfuncție paratiroidiană, hipovitaminoză D) trebuie tratate în momentul începerii terapiei cu Risedronat Arena 35 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. Mulți dintre acești pacienți urmau, de asemenea, chimioterapie și tratament cu corticosteroizi. Osteonecroza de maxilar a fost raportată, de asemenea, la pacienții 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), înaintea începerii tratamentului cu bifosfonați, trebuie luată în considerare o examinare dentară, cu măsuri preventive stomatologice adecvate.

În timpul tratamentului cu Risedronat Arena 35 mg, acești pacienții 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.

În studiile de fază III efectuate cu risedronat de sodiu în administrare zilnică la pacienții cu osteoporoză, utilizarea acidului acetilsalicilic sau a altor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) a fost raportată la 33%, respectiv 45% dintre pacienți.

În studiul de fază III efectuat cu risedronat de sodiu cu administrare o dată pe săptămână, la femeile cu osteoporoză postmenopauză, utilizarea acidului acetilsalicilic sau a altor AINS a fost raportată la 57%, respectiv la 40% din paciente. La pacientele care utilizează regulat acid acetilsalicilic sau AINS

(3 sau mai multe zile pe săptămână), incidența reacțiilor adverse la nivelul tractului gastro-intestinal superior a fost similară la pacientele tratate cu risedronat de sodiu și la cele din grupul de control.

Dacă se consideră necesar, numai la femei, risedronatul de sodiu se poate administra concomitent cu un tratament de substituție estrogenică.

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 multicentric, dublu-orb, cu durata de un an, care a comparat administrarea de risedronat de sodiu în doză de 5 mg/zi (n=480) cu administrarea de risedronat de sodiu în doză de 35 mg/săptămână (n=485), la femei aflate în postmenopauză cu osteoporoză, profilul de siguranță și tolerabilitatea globale au fost similare. Au fost raportate următoarele evenimente adverse suplimentare, considerate de către investigatori ca posibil sau probabil corelate cu medicamentul (incidența a fost mai mare în grupul cu risedronat de sodiu 35 mg decât în cel cu risedronat de sodiu 5 mg): tulburări gastro-intestinale (1,6% față de 1,0%) și durere (1,2% față de 0,8%) .

Într-un studiu cu durata de 2 ani efectuat la bărbați cu osteoporoză, profilul de siguranță și tolerabilitatea globale au fost similare în grupul cu tratament față de placebo. Evenimentele adverse au fost în concordanță cu cele observate anterior în studiile la femei.

Investigații diagnostice: la unii pacienți s-a raportat scăderea precoce, tranzitorie, asimptomatică și ușoară a concentrațiilor plasmatiche 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. În studiile nonclinice, risedronatul de sodiu a demonstrat o puternică activitate anti-osteoclastică și anti-resorbțivă și a crescut masa osoasă și forța biomecanică musculo-scheletică în mod dependent de doză. Activitatea risedronatului de sodiu a fost confirmată prin măsurarea markerilor biochimici ai turn-over-ului osos în cursul studiilor farmacodinamice și clinice. Scăderea markerilor biochimici ai turn-over-ului osos s-a observat la o lună și a atins un maxim în 3-6 luni. Scăderea valorilor markerilor biochimici ai turn-over-ului osos a fost similară, la 12 luni, pentru 5 mg și 35 mg zilnic de risedronat de sodiu.

Într-un studiu efectuat la bărbații cu osteoporoză, scăderea valorilor markerilor biochimici ai turn-over-ului osos s-a observat de la prima evaluare, la 3 luni și a continuat până la 24 de luni.

Tratamentul osteoporozei postmenopauză:

Factorii de risc asociați cu osteoporoza postmenopauză includ masa osoasă scăzută, densitatea minerală osoasă scăzută, menopauza precoce, antecedentele tabagice și antecedentele familiale de osteoporoză. Consecința clinică a osteoporozei este apariția fracturilor. Riscul de apariție a fracturilor crește odată cu numărul factorilor de risc.

Într-un studiu multicentric, dublu-orb, cu durata de un an, efectuat la femei aflate în postmenopauză cu osteoporoză, pe baza efectelor asupra creșterii mediei a DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare s-a dovedit că 35 mg de risedronat de sodiu (n= 485) este echivalent cu 5 mg risedronat de sodiu zilnic (n=480).

Programul de cercetare clinică a studiat efectul risedronatului de sodiu administrat o dată pe zi asupra riscului producerii de fracturi de șold și de fracturi vertebrale și a inclus femei intrate recent sau mai demult în menopauză cu și fără fracturi. Au fost studiate dozele zilnice de 2,5 mg și 5 mg și toate grupurile, inclusiv grupurile control, au primit calciu și vitamina D (dacă valorile serice inițiale erau scăzute). Riscurile absolut și relativ de producere de noi fracturi vertebrale și de șold au fost evaluate utilizând analiza intervalului de timp până la producerea primului eveniment.

- ▲ Două studii placebo-controlate (n=3661) au inclus femei cu vârsta sub 85 de ani aflate în postmenopauză, care prezentau fracturi vertebrale la includerea în studiu. Risedronatul de sodiu 5 mg pe zi, administrat timp de 3 ani, a redus riscul de noi fracturi vertebrale, comparativ cu grupul de control. La femeile care au avut cel puțin una sau cel puțin două fracturi vertebrale, reducerea riscului relativ a fost de 41%, respectiv de 49% (incidența apariției de noi fracturi vertebrale sub tratament cu risedronat de sodiu a fost de 11,3% și de 18,1%, iar în cazul placebo de 16,3% și respectiv de 29,0%). Eficacitatea tratamentului s-a observat încă de la sfârșitul primului an de administrare. Beneficii ale tratamentului au fost demonstrate și la femei cu multiple fracturi vertebrale la includerea în studiu. Risedronatul de sodiu, în doză de 5 mg/zi, a diminuat, de asemenea, scăderea în înălțime pe parcursul unui an, comparativ cu grupul de control.
- ▲ Alte două studii placebo-controlate au inclus femei aflate în postmenopauză, cu vârsta peste 70 de ani, cu sau fără fracturi vertebrale la includerea în studiu. Au fost incluse și femei cu vârsta între 70 și 79 de ani, cu scorul-T al DMO la nivelul colului femural <-3 DS (intervalul producătorului, anume -2,5 DS utilizând NHANES III) și cu cel puțin un factor de risc

adițional. Femeile cu vârsta peste 80 de ani au putut fi incluse pe baza existenței a cel puțin unui factor de risc de origine non-osoasă pentru fractura de șold sau a unei DMO scăzute la nivelul colului femural. Semnificația statistică a eficacității risedronatului de sodiu comparativ cu placebo se atinge numai dacă cele două grupuri de tratament (cu risedronat 2,5 mg și 5 mg) sunt analizate împreună. Următoarele rezultate se bazează numai pe analiza *a posteriori* a subgrupurilor definite de practica clinică și de definiția actuală a osteoporozei:

- La subgrupul de paciente cu scorul-T al DMO la nivelul colului femural $\leq -2,5$ DS (NHANES III) și cu cel puțin o fractură vertebrală la includerea în studiu, risedronatul de sodiu, administrat timp de 3 ani, a redus riscul de fracturi de șold cu 46% față de grupul de control (incidența apariției fracturilor de șold la grupurile risedronat 2,5 mg și 5 mg analizate împreună a fost de 3,8%, comparativ cu 7,4% la grupul placebo).
- Datele sugerează că la femeile foarte vârstnice (≥ 80 de ani) se poate observa o protecție mult mai limitată decât cea menționată mai sus. Aceasta se poate datora faptului că, odată cu vârsta, crește importanța factorilor de risc de origine non-osoasă pentru fractura de șold.

În aceste studii, datele analizate în funcție de criteriul secundar au indicat o scădere a riscului de apariție de noi fracturi vertebrale la pacientele cu DMO scăzută la nivelul colului femural, fără fracturi vertebrale, și la pacientele cu DMO scăzută la nivelul colului femural cu sau fără fracturi vertebrale.

- ▲ Risedronatul de sodiu în doză de 5 mg pe zi, administrat timp de 3 ani, a crescut DMO, comparativ cu grupul de control, la nivelul coloanei vertebrale lombare, colului femural, trohanterului și a pumnului și a prevenit pierderea osoasă la nivelul mijlocului diafizei radiusului.
- ▲ După întreruperea unui tratament cu durată de 3 ani cu risedronat de sodiu în doză de 5 mg pe zi, la pacientele urmărite timp de un an, s-a constatat o rapidă reversibilitate a efectului supresor al risedronatului de sodiu asupra turn-over-ului osos.
- ▲ Biopsiile osoase prelevate de la femei aflate în postmenopauză tratate cu risedronat de sodiu 5 mg pe zi, timp de 2 până la 3 ani, au demonstrat o reducere moderată, așa cum se anticipa, a ratei remodelării osoase. Osul format în cursul tratamentului cu risedronat sodic a avut atât structura lamelară cât și mineralizarea normale. Aceste date, împreună cu scăderea incidenței apariției fracturilor de cauză osteoporotică la nivel vertebral, la femeile cu osteoporoză, par să indice că nu există niciun efect negativ asupra calității osului.

Rezultatele endoscopice de la pacienții care au prezentat diverse acuze gastro-intestinale de intensitate moderată până la severă, atât din grupul tratat cu risedronat de sodiu cât și din grupul de control, nu au pus în evidență ulcere gastrice, duodenale sau esofagiene provocate de tratament, în niciunul dintre grupuri, cu toate că în grupul tratat cu risedronat de sodiu s-au observat, mai puțin frecvent, duodenite.

Tratamentul osteoporozei la bărbați

Într-un studiu cu durată de 2 ani, dublu-orb, placebo-controlat, care a inclus 284 de pacienți (risedronat de sodiu 35 mg, n=191), risedronatul de sodiu administrat o dată pe săptămână în doză de 35 mg a demonstrat eficacitate la bărbații cu osteoporoză (cu vârste cuprinse între 36 și 84 de ani). Tuturor pacienților li s-au administrat suplimentar calciu și vitamina D.

Începând din a 6-a lună de tratament cu risedronat de sodiu s-au observat creșteri ale DMO. După 2 ani de tratament, risedronatul de sodiu administrat o dată pe săptămână în doză de 35 mg a produs creșteri medii ale DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare, colului femural, trohanterului și șoldului per ansamblu, comparativ cu placebo. Acest studiu nu a demonstrat eficacitate anti-fractură. Efectul risedronatului de sodiu asupra osului (creșterea DMO și scăderea markerilor turn-overului osos) este similar la bărbați și la femei.

Copii și adolescenți: siguranța și eficacitatea risedronatului de sodiu sunt investigate într-un studiu aflat în desfășurare la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 și 16 ani, cu osteogenesis

imperfecta. 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 copii și adolescenți cu osteogenesis imperfecta.

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 pacientele 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 pacientele tratate 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. Iritații 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,
Celuloza 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 2 comprimate filmate.
Cutie cu un blister din PVC-PE-PVDC/Al a 4 comprimate filmate.
Cutie cu 3 blistere din PVC-PE-PVDC/Al a câte 4 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

11830/2019/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2019