

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Risedronat sodic Zentiva 35 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține risedronat sodic 35 mg, echivalent cu acid risedronic 32,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Descrierea medicamentului: comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare portocalie, cu diametrul de 9,0 – 9,2 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul osteoporozei post-menopauză: pentru reducerea riscului de fracturi vertebrale.

Tratamentul osteoporozei post-menopauză diagnosticate: pentru reducerea riscului de fractură 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

Doze

Doza recomandată pentru adulți este de un comprimat de 35 mg, administrat pe cale orală, o dată pe săptămână. Comprimatul se administrează în aceeași zi a săptămânii.

Mod de administrare

Absorbția risedronatului sodic este influențată de aportul de alimente; de aceea, pentru a asigura absorbția adecvată, pacienții trebuie să utilizeze Risedronat sodic Zentiva 35 mg:

- Înainte de micul dejun: Cu cel puțin 30 de minute înainte de prima ingestie de alimente, băuturi (altele decât apă plată) sau alt medicament din ziua respectivă.

Pacienții trebuie instruiți ca, în cazul în care omit o doză, să ia un comprimat de Risedronat sodic Zentiva 35 mg în ziua în care își amintesc de comprimatul omis. Ulterior, pacienții trebuie să revină la programul normal de administrare săptămânală a comprimatului, în ziua în care luau de obicei comprimatul. Nu trebuie administrate două comprimate în aceeași zi.

Comprimatul trebuie înghițit întreg și nu trebuie supt sau mestecat. Ca să ajungă mai ușor în stomac,

Risedronat sodic Zentiva 35 mg trebuie luat stând în poziție verticală, cu un pahar cu apă plată (>120 ml). Pacienții trebuie să nu se așeze în decubit timp de 30 de minute după ce iau comprimatul (vezi pct. 4.4).

Trebuie luată în considerare administrarea de suplimente de calciu și vitamina D, 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 risendronatului, pentru fiecare caz în parte, în special după 5 sau mai mulți ani de utilizare.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor, deoarece biodisponibilitatea, distribuția și eliminarea au fost similare la vârstnici (cu vârsta > 60 ani), comparativ cu subiecții mai tineri.

Acest lucru a fost demonstrat și în cazul pacientelor aflate în perioada post-menopauză, cu vârsta foarte înaintată, de 75 de ani și peste.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Utilizarea risedronatului sodic este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min) (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Copii și adolescenți

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipocalcemie (vezi pct. 4.4).

Sarcină și alăptare.

Insuficiență renală severă (clearance 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 (cum sunt calciul, magneziul, fierul și alumiul) interferează cu absorbția bifosfonaților și nu trebuie luate simultan cu Risedronat sodic Zentiva 35 mg (vezi pct. 4.5). Pentru a obține eficacitatea dorită, este necesară respectarea strictă a recomandărilor de administrare (vezi pct. 4.2).

Eficacitatea bifosfonaților în tratamentul osteoporozei este legată de prezența densității minerale osoase mici și/sau a fracturilor frecvente.

Numai vârsta înaintată sau factorii clinici de risc pentru fractură nu constituie argumente suficiente pentru a iniția tratamentul osteoporozei cu un bifosfonat.

Dovezile care susțin eficacitatea bifosfonaților, inclusiv a risedronatului, la persoanele foarte vârstnice (> 80 de ani) sunt limitate (vezi pct. 5.1).

Bifosfonații au fost asociați cu esofagită, gastrită, ulcerații esofagiene și ulcerație gastro-duodenală.

Astfel, este necesară prudență:

- la pacienții cu antecedente de tulburări care întârzie tranzitul și golirea esofagiană, de exemplu stricturi sau acalazie.
- la pacienții care nu pot sta în poziție verticală timp de cel puțin 30 de minute după ce iau comprimatul.

- dacă risedronatul este administrat pacienților cu tulburări esofagiene sau ale tractului gastro-intestinal superior (inclusiv cu diagnostic de esofag Barrett) active sau recente. Medicii care prescriu medicamentul trebuie să sublinieze pacienților importanța de a acorda atenție respectării instrucțiunilor de utilizare și să fie atenți la orice semn și simptom al unei posibile reacții esofagiene. Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală dacă dezvoltă simptome de iritație esofagiană precum disfagie, durere la deglutiție, durere retrosternală sau apariția *de novo*/agravarea pirozizului.

Înainte de inițierea tratamentului cu Risendronat sodic Zentiva 35 mg trebuie tratată hipocalcemia. Alte tulburări ale metabolismului mineral și osos (de exemplu disfuncții paratiroidiene, hipovitaminoză D) trebuie tratate la momentul începerii terapiei cu Risendronat sodic Zentiva 35 mg.

Osteonecroza de maxilar

La pacienți cu cancer cărora li s-au administrat scheme terapeutice cu bifosfonați administrați, în special, intravenos, s-a raportat apariția osteonecrozei maxilarului, în general, asociată cu extracțiile dentare și/sau infecțiile locale (inclusiv osteomielita). Mulți dintre acești pacienți erau, de asemenea, tratați cu chimioterapie și corticosteroizi. Apariția osteonecrozei maxilarului a fost raportată și în cazul pacienților cu osteoporoză cărora li s-au administrat bifosfonați pe cale orală.

Înainte de tratamentul cu bifosfonați la pacienți cu factori de risc concomitenți (de exemplu cancer, chimioterapie, radioterapie, corticosteroizi, igienă orală deficitară), trebuie avută în vedere efectuarea unei examinări stomatologice, cu măsuri preventive stomatologice adecvate.

În timpul tratamentului, acești pacienți trebuie să evite, dacă este posibil, intervențiile stomatologice. Pentru pacienții care dezvoltă osteonecroză de maxilar în timpul terapiei cu bifosfonați, chirurgia dentară poate exacerba afecțiunea. În cazul pacienților care necesită intervenții stomatologice, nu există date disponibile care să sugereze că întreruperea tratamentului cu bifosfonați reduce riscul de osteonecroză a maxilarului.

Abordarea terapeutică pentru fiecare pacient trebuie ghidată de judecata clinică a medicului curant, în funcție de evaluarea individuală a raportului beneficiu/risc.

Osteonecroza canalului auditiv extern

În cursul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate cazuri de osteonecroză a canalului auditiv extern, în special în asocierie cu terapia de lungă durată. Factorii de risc posibili pentru osteonecroza canalului auditiv extern includ utilizarea corticosteroizilor și chimioterapia și/sau factorii de risc locali, cum sunt infecțiile sau traumatismele. Trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a osteonecrozei canalului auditiv extern la pacienții cărora li se administrează bifosfonați, care prezintă simptome auriculare, inclusiv infecții cronice ale urechii.

Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanteriene 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.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat deci, practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii specifice privind interacțiunile; cu toate acestea, în cadrul studiilor clinice nu au fost observate interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic cu alte medicamente.

Administrarea concomitentă de medicamente care conțin cationi polivalenți (de exemplu calciul, magneziul, fierul și aluminiul) va influența absorbția risedronatului sodic (vezi pct. 4.4).

Risedronatul sodic nu este metabolizat sistemic, nu are efect inductor asupra izoenzimelor citocromului P450 și se leagă în proporție mică de proteinele plasmatiche.

În studiile de fază III efectuate cu risedronat sodic în tratamentul osteoporozei, cu administrare zilnică, utilizarea de acid acetilsalicilic sau de alte AINS a fost raportată la 33% și, respectiv, la 45% din pacienți. În studiul de fază III, cu administrare o dată pe săptămână, efectuat la femei aflate în post-menopauză, utilizarea de acid acetilsalicilic sau de alte AINS a fost raportată la 57% și, respectiv, la 40% din paciente. La pacientele care utilizau în mod regulat acid acetilsalicilic sau alte AINS (3 sau mai multe zile pe săptămână), incidența evenimentelor adverse la nivelul tractului digestiv superior la pacientele tratate cu risedronat sodic a fost similară cu cea înregistrată în grupul de control.

Dacă este considerat adecvat, risedronatul sodic poate fi administrat concomitent cu supliment de estrogeni (numai în cazul femeilor).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu există date adecvate provenite din utilizarea risedronatului sodic la gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Studiile la animale au arătat că o cantitate mică de risedronat sodic se excretă în lapte. Risedronatul sodic nu trebuie administrat în timpul sarcinii sau la femeile care alăptează.

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

Risedronat sodic Zentiva 35 mg nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Risedronatul a fost studiat în studii clinice de fază III care au inclus mai mult de 15000 de pacienți. Majoritatea reacțiilor adverse observate în studiile clinice au fost ușoare până la moderate din punct de vedere al severității și, de regulă, nu au necesitat întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice de fază III efectuate la femei cu osteoporoză aflate în post-menopauză, la care s-a administrat timp de până la 36 luni risedronat sodic în doză de 5 mg/zi (n=5020) sau placebo (n=5048), și care au fost considerate posibil sau probabil asociate risedronatului sodic sunt prezentate mai jos utilizând următoarea convenție (incidențele față de 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% față de 1,4%).

Tulburări oculare

Mai puțin frecvente: irită*.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: constipație (5,0% față de 4,8%), dispepsie (4,5% față de 4,1%), greață (4,3% față de 4,0%), durere abdominală (3,5% față de 3,3%), diaree (3,0% față de 2,7%)

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

Rare: glosită (<0,1% față de 0,1%), strictură esofagiană (<0,1% față de 0,0%).

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Tulburări Frecvente: durere musculo-scheletică (2,1% față de 1,9%).

Investigații diagnostice

Rare: modificări ale testelor funcționale hepatice*.

* Fără incidențe relevante în studiile de fază III efectuate la pacienți cu osteoporoză; frecvența se bazează pe evenimentele adverse/rezultatele analizelor de laborator/simptomele apărute la reluarea administrării în studiile clinice anterioare.

Într-un studiu multicentric, dublu-orb, cu durata de un an, efectuat la femei aflate în post-menopauză cu osteoporoză, în care s-a comparat risendronatul sodic administrat zilnic în doză de 5 mg (n=480) și risendronatul sodic administrat săptămânal în doză de 35 mg (n=485), profilurile de siguranță și de eficacitate globale au fost similare. Au fost raportate suplimentar următoarele reacții adverse considerate de către investigatori posibil sau probabil legate de administrarea medicamentului (incidența mai mare în grupul tratat cu risendronat 35 mg, decât în grupul tratat cu risendronat sodic 5 mg): tulburări (1,6% vs 1,0%) și dureri (1,2% vs 0,8%) gastro-intestinale.

Într-un studiu cu durata de 2 ani, efectuat la bărbați cu osteoporoză, siguranța și tolerabilitatea globale au fost similare între grupul la care s-a administrat tratament și grupul cu placebo. Reacțiile adverse au fost concordante cu cele observate anterior la femei.

Analize de laborator: La unii pacienți, s-au observat precoce scăderi ușoare, asimptomatice și tranzitorii ale concentrațiilor serice de calciu și fosfat.

Următoarele reacții adverse suplimentare au fost raportate în timpul utilizării după punerea pe piață (cu frecvență necunoscută):

Tulburări oculare:

irită, uveită.

musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

osteonecroză de maxilar.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

reacții cutanate și de hipersensibilitate incluzând angioedem, erupție cutanată generalizată, urticarie și reacții cutanate buloase, unele severe incluzând raportări izolate de sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică și vasculită leucocitoclastică.

cădere a părului.

Tulburări ale sistemului imunitar:
reacție anafilactică.

Tulburări hepatobiliare:
tulburări hepatice grave. În cele mai multe dintre cazurile raportate, pacienților li s-au administrat și alte medicamente cunoscute că produc tulburări hepatice.

După punerea pe piață au fost raportate următoarele reacții adverse::
Rare: fracturi subtrohanterice și fracturi de diafiză femurală atipice (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților).
Foarte rare: Osteonecroza canalului auditiv extern (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după punerea pe piață a medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu risedronat sodic.

În urma unui supradozaj semnificativ, este de așteptat o scădere a concentrațiilor plasmatice ale calciului. De asemenea, la unii dintre acești pacienți pot să apară semne și simptome de hipocalcemie.

Trebuie administrat lapte sau medicamente antiacide care conțin magneziu, calciu sau aluminiu, pentru a lega risedronatul sodic și a reduce absorbția de risedronat sodic. În cazurile de supradozaj semnificativ, se poate lua în considerare lavajul gastric pentru îndepărtarea risedronatului sodic care nu a fost absorbit.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: bifosfonați, codul ATC: M05BA07

Mecanism de acțiune

Risedronatul sodic este un bifosfonat piridinilic care se leagă de hidroxiapatita osoasă și inhibă resorbția osoasă mediată de osteoclaste. Turnover-ul osos este redus, în timp ce activitatea osteoblastelor și mineralizarea osoasă sunt păstrate.

Efecte farmacodinamice

În studiile preclinice, risedronatul sodic a demonstrat o activitate puternică antiosteoclastică și antiresorbțivă, precum și o creștere dependentă de doză a masei osoase și a rezistenței biomecanice a scheletului. Activitatea risedronatului sodic a fost confirmată prin măsurarea markerilor biochimici pentru turnover-ul osos în cursul studiilor farmacodinamice și clinice. În studiile clinice efectuate la femei aflate în post-menopauză, reducerea markerilor biochimici ai turnover-ului osos a fost observată în decurs de o lună și a atins valoarea maximă în 3 – 6 luni. Reducerea markerilor biochimici ai turnover-ului osos a fost similară la 12 luni, atât în cazul risedronatului în doză de 35 mg, cât și în cazul risedronatului în doză de 5 mg pe zi.

Într-un studiu clinic efectuat la bărbați cu osteoporoză, reducerea markerilor biochimici ai metabolismului osos a fost observată începând cu 3 luni și a continuat până la 24 de luni.

Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul osteoporozei post-menopauză

Există o serie de factori de risc asociați osteoporozei post-menopauză, incluzând scăderea masei osoase, reducerea densității minerale osoase, menopauza precoce, fumatul în antecedente și antecedentele heredo-colaterale de osteoporoză. Consecințele clinice ale osteoporozei sunt reprezentate de fracturi. Riscul de fracturi crește odată cu numărul factorilor de risc.

Pe baza efectelor asupra modificărilor medii ale DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare, a fost evidențiat faptul că risedronatul 35 mg administrat o dată pe săptămână (n=485) este echivalent cu risedronatul 5 mg zilnic (n=480) într-un studiu multicentric cu durata de un an, dublu-orb, la femeile în post-menopauză, cu osteoporoză.

Programul clinic pentru risedronat sodic administrat o dată pe zi a investigat efectele risedronatului sodic asupra riscului de fracturi vertebrale și de șold și au fost incluse femeile cu menopauză precoce și tardivă, cu și fără fracturi. Au fost studiate atât dozele zilnice de 2,5 mg, cât și cele de 5 mg, iar toate grupurile, inclusiv cele de control, au fost tratate cu calciu și vitamina D (dacă valorile inițiale erau mici). Riscul absolut și relativ de noi fracturi vertebrale și de șold a fost estimat prin folosirea unui sistem de analiză de tip „timpul scurs până la primul eveniment”.

- Două studii placebo-controlate (n=3661) au inclus femeile în post-menopauză cu vârsta sub 85 de ani, cu fracturi vertebrale la momentul inițial. Risedronatul sodic 5 mg zilnic administrat timp de 3 ani a redus riscul relativ de noi fracturi vertebrale comparativ cu grupul de control. În cazul femeilor cu cel puțin 2, respectiv cel puțin o fractură vertebrală, reducerea riscului relativ a fost de 49%, respectiv de 41% (incidența fracturilor vertebrale noi cu risedronat sodic 18,1%, respectiv 11,3%, cu placebo 29,0%, respectiv 16,3%). Efectul tratamentului a fost observat începând cu sfârșitul primului an de tratament. S-au înregistrat beneficii și la femeile cu fracturi multiple la momentul inițial. Risedronatul sodic 5 mg administrat zilnic a redus, de asemenea, gradul de scădere în înălțime pe an, comparativ cu grupurile de control.

- Alte două studii placebo-controlate au inclus femeile în post-menopauză cu vârste peste 70 de ani, cu sau fără fracturi vertebrale la momentul inițial. Femeile cu vârste cuprinse între 70 și 79 de ani au fost incluse având un scor-T al DMO < -3 DS la nivelul colului femural (intervalul stabilit de producător, adică -2,5 DS folosind NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*)) și cel puțin un factor de risc suplimentar. Femeile cu vârste peste 80 de ani au putut fi incluse pe baza existenței a cel puțin unui factor de risc non-scheletic pentru fractura de șold sau a reducerii densității minerale osoase la nivelul colului femural. Semnificația statistică a eficacității risedronatului comparativ cu placebo este atinsă numai prin sumarea rezultatelor de la cele două grupuri tratate cu 2,5 mg, respectiv 5 mg. Rezultatele următoare se bazează exclusiv pe o analiză a-posteriori a subgrupurilor definite pe baza practicii clinice și a definițiilor actuale ale osteoporozei:

- În subgrupul pacientelor cu scorul-T al DMO la nivelul colului femural $\leq -2,5$ DS (NHANES III) și cel puțin o fractură vertebrală la momentul inițial, risedronatul sodic administrat timp de 3 ani a redus riscul de fractură de șold cu 46%, comparativ cu grupul de control (incidența fracturilor de șold la grupurile cu risedronat sodic 2,5 mg și 5 mg combinate 3,8%, iar la placebo 7,4%);

- Datele sugerează că la pacientele foarte vârstnice (de 80 de ani și peste) se poate evidenția un grad de protecție mai mic. Acest lucru este datorat probabil importanței crescute a factorilor non-scheletici asupra riscului de fractură de șold, odată cu înaintarea în vârstă.

- În cadrul acestor studii, datele analizate ca fiind criterii secundare finale de evaluare au indicat o reducere a riscului de fracturi vertebrale noi la pacientele cu DMO scăzut la nivelul colului femural fără fractură vertebrală și la pacientele cu DMO scăzut la nivelul colului femural cu sau fără fracturi vertebrale.

- Risedronatul sodic administrat în doză de 5 mg pe zi timp de 3 ani a determinat, comparativ cu grupul de control, creșterea densității minerale osoase (DMO) la nivelul coloanei vertebrale lombare, colului femural, a trohanterului și a încheieturii mâinii și a contribuit la menținerea densității osoase la nivelul diafizei radiale.
- În cursul unei perioade de urmărire de un an, fără tratament, după trei ani de tratament cu risedronat sodic administrat zilnic în doză de 5 mg, s-a înregistrat o reversibilitate rapidă a efectului de supresie al risedronatului asupra vitezei turnover-ului osos.
- Probele de biopsie osoasă, prelevate de la femeile aflate în post-menopauză, tratate cu risedronat sodic 5 mg zilnic pe o perioadă de 2 – 3 ani au evidențiat o previzibilă descreștere moderată a turnover-ului osos. Substanța osoasă sintetizată pe parcursul tratamentului cu risedronat sodic a respectat structura lamelară normală, cât și mineralizarea normală a osului. Aceste date, precum și scăderea incidenței fracturilor vertebrale asociate osteoporozei la femeile cu osteoporoză, par să sugereze absența efectelor negative asupra calității osului.

Observațiile endoscopice de la un număr de paciente cu o serie de acuze gastro-intestinale moderate până la severe, atât în cadrul grupului tratat cu risedronat sodic, cât și în grupul de control, nu au indicat nicio dovadă privind apariția ulcerelor gastrice, duodenale sau esofagiene asociate tratamentului în cadrul niciunuia dintre grupuri, cu toate că în cadrul grupului cu risedronat sodic s-a constatat apariția mai puțin frecventă a duodenitei.

Tratamentul osteoporozei la bărbați

Eficacitatea tratamentului cu risedronat sodic 35 mg administrat o dată pe săptămână la bărbați cu osteoporoză (cu vârsta cuprinsă între 36-84 ani) a fost demonstrată în cadrul unui studiu clinic placebo-controlat, dublu-orb, cu durata de 2 ani, efectuat la 284 de pacienți (risedronat sodic 35 mg n = 191). Tuturor pacienților li s-au administrat suplimentar calciu și vitamina D.

Creșterea DMO a fost observată începând cu 6 luni de la inițierea tratamentului cu risedronat sodic. După 2 ani de tratament, risedronatul sodic 35 mg administrat o dată pe săptămână a determinat creșteri medii ale DMO comparativ cu placebo la nivelul coloanei vertebrale lombare, colului femural, trohanterului, șoldului. Eficacitatea prevenirii fracturilor nu s-a demonstrat în acest studiu.

Efectul risedronatului sodic asupra oaselor (creșterea DMO și scăderea MTO) este similar la bărbați și femei.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea risedronatului sodic a fost investigată într-un studiu cu durata de 3 ani (un studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, multicentric, cu grup paralel timp de un an, urmat de 2 ani de tratament în regim deschis) la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 4 ani până la mai puțin de 16 ani, cu *osteogenesis imperfecta* ușoară până la moderată. În acest studiu, pacienții cu greutatea de 10-30 kg au fost tratați cu risedronat 2,5 mg pe zi, zilnic, iar pacienții cu greutatea peste 30 kg au fost tratați cu risedronat 5 mg pe zi, zilnic.

După finalizarea fazei randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, de un an, a fost demonstrată o creștere semnificativă statistic a DMO a coloanei vertebrale lombare, în grupul tratat cu risedronat comparativ cu grupul placebo, însă un număr crescut de pacienți cu cel puțin 1 fractură vertebrală nouă morfometrică (identificată prin explorare cu radiații X) a fost găsit în grupul tratat cu risedronat comparativ cu placebo. În timpul perioadei de un an de studiu dublu-orb, procentul de pacienți care au raportat fracturi clinice a fost de 30,9% în grupul tratat cu risedronat și 49,0% în grupul la care s-a

administrat placebo. În perioada de studiu deschis atunci când toți pacienții au primit risedronat (de la luna 12 la luna 36), au fost raportate fracturi clinice de către 65,3% dintre pacienții randomizați inițial la grupul la care s-a administrat placebo și de către 52,9% dintre pacienții inițial randomizați la grupul tratat cu risedronat. În general, rezultatele sunt insuficiente pentru a sprijini utilizarea risedronatului de sodiu la pacienții copii și adolescenți cu osteogenesis imperfecta ușoară până la moderată.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția după administrarea pe cale orală a unei doze este relativ rapidă (t_{max} – aproximativ 1 oră) și este independentă de doză pentru intervalele studiate (studii cu doză unică: 2,5 – 30 mg; studii cu doze multiple: 2,5 – 5 mg zilnic și până la 50 mg săptămânal). Biodisponibilitatea medie la administrare pe cale orală a unui comprimat este de 0,63% și scade atunci când risedronatul sodic este administrat cu alimente. Biodisponibilitatea este similară la bărbați și la femei.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru este de 6,3 l/kg la om. Legarea de proteinele plasmatică se realizează în proporție de aproximativ 24%.

Metabolizare

Nu există dovezi ale metabolizării sistemice a risedronatului sodic.

Eliminare

Aproximativ jumătate din doza absorbită este excretată prin urină în decurs de 24 de ore, iar 85% din doza administrată pe cale intravenoasă se regăsește în urină după 28 de zile.

Clearance-ul renal mediu este de 105 ml/min, iar clearance-ul total mediu este de 122 ml/min, diferența putând fi probabil atribuită clearance-ului datorat adsorbției osoase. Clearance-ul renal nu depinde de concentrație și există o relație de liniaritate între clearance-ul renal și clearance-ul creatininei.

Risedronatul sodic neabsorbit se elimină nemodificat prin materiile fecale. Profilul concentrație-timp după administrarea orală indică trei faze de eliminare, cu un timp de înjumătățire terminal de 480 de ore.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozelor.

Utilizatorii de acid acetilsalicilic/AINS

La cei care utilizează regulat acid acetilsalicilic sau AINS (3 sau mai multe zile pe săptămână) incidența reacțiilor adverse la pacienți tratați cu risedronat sodic a fost similară cu cea înregistrată la pacienții din lotul de control (vezi pct. 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii de toxicitate la șobolan și câine, s-au observat efecte toxice ale risedronatului sodic la nivelul ficatului, dependente de doză, în principal sub forma unor creșteri ale valorilor enzimelor, cu modificări histologice la șobolan. Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută. La șobolan și la câine, s-a înregistrat toxicitate testiculară la expuneri considerate în exces față de expunerea în doze terapeutice la om. La rozătoare, s-a observat frecvent apariția dependentă de doză a iritației căilor respiratorii superioare. Efecte similare au fost observate și în cazul altor bifosfonați. De asemenea, efecte asupra tractului respirator inferior au fost observate în cursul studiilor pe termen lung la rozătoare, însă semnificația clinică a acestor descoperiri este neclară. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere, în urma expunerilor apropiate de expunerea clinică, s-au observat modificări ale osificării la nivelul sternului și/sau craniului fetilor proveniți din șobolani tratați, precum și hipocalcemie și mortalitate la femelele gestante care au fătat. Nu s-au descoperit dovezi de teratogenză la doze de 3,2 mg/kg și zi la șobolan și

de 10 mg/kg și zi la iepure, însă există date disponibile numai pentru un număr mic de iepuri. Toxicitatea maternă a împiedicat testarea unor doze mai mari. Studiile asupra genotoxicității și carcinogenității nu au evidențiat niciun risc special pentru om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză microcristalină

Crospovidonă

Stearat de magneziu

Film:

Opadry AMB Orange:

Alcool polivinilic

Talc

Dioxid de titan (E 171)

Gliceril monocaprilocaprat

Lauril sulfat de sodiu

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din OPA-Al-PVC/Al, cutie

Mărimi de ambalaj: 2, 4, 8, 12 comprimate filmate

(Mărimi de ambalaj:

2 comprimate filmate (2 comprimate în blister, 1 blister în cutie)

4 comprimate filmate (4 comprimate în blister, 1 blister în cutie)

8 comprimate filmate (4 comprimate în blister, 2 blistere în cutie)

12 comprimate filmate (4 comprimate în blister, 3 blistere în cutie))

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy,
102 37 Praga 10,
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

2611/2010/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data reînnoirii autorizației: Iunie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2020