

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Actonel 35 mg comprimate gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat gastrorezistent conține risedronat de sodiu 35 mg (echivalent cu acid risedronic 32,5 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat gastrorezistent

Comprimat gastrorezistent oval, de culoare galbenă, marcat cu „EC 35” pe o față.

Dimensiunile comprimatului sunt următoarele: lățime 13 mm, lungime 6 mm

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul osteoporozei la pacientele aflate în perioada de postmenopauză cu risc crescut de fracturi (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

La femeile adulte, doza recomandată este de un comprimat gastrorezistent Actonel 35 mg, administrat oral, o dată pe săptămână. Comprimat trebuie administrat în aceeași zi a fiecărei săptămâni.

Nu a fost stabilită durată 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.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Dintre pacientele cărora li s-au administrat risedronat 35 mg comprimate gastrorezistente în studiile de osteoporoză post-menopauză, 59% aveau 65 de ani și peste, în timp ce 13% aveau 75 ani și peste. În general nu au fost observate diferențe de siguranță și eficacitate între aceste paciente și pacientele mai tinere.

Pacienți cu insuficiență renală

La pacientele cu insuficiență renală de la ușoară la moderată nu este necesară ajustarea dozelor. La pacientele cu insuficiență renală severă (clearance-ul plasmatic al creatininei mai mic de 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 și pct. 5.1).

Mod de administrare

Actonel 35 mg comprimate gastrorezistente trebuie administrate oral, dimineața, imediat după micul dejun. Administrarea în timpul postului alimentar poate duce la creșterea riscului de dureri la nivelul abdomenului superior (vezi pct. 4.8 și 5.2).

Comprimatul trebuie înghițit întreg și nu trebuie supt sau mestecat. Pentru a favoriza tranzitul comprimatului până în stomac, acesta trebuie administrat în ortostatism, cu un pahar cu apă plată (≥ 120 ml). Pacientele nu trebuie să se așeze în clinostatism 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.

În cazul în care se omite o doză, pacientele trebuie instruite să ia comprimatul în ziua în care își amintesc. Ulterior, pacientele vor relua administrarea comprimatului o dată pe săptămână, în ziua în care se făcea în mod obișnuit administrarea. Nu trebuie administrate două comprimate în aceeași zi.

4.3 Contraindicații

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

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

Medicamentele care conțin cationi polivalenți (de exemplu calciu, magneziu, fier și aluminiu) interferează cu absorbția bifosfonaților și trebuie administrate într-o perioadă a zilei diferită de administrarea comprimatelor de risedronat (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 este corelată cu prezența unei densități minerale osoase scăzute și/sau cu numărul fracturilor prevalente.

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

La pacientele foarte vârstnice (cu vârsta > 80 de ani), dovezile în sprijinul eficacității bifosfonaților, incluzând risedronatul, sunt limitate (vezi pct. 5.1).

Hipocaliemia trebuie tratată înainte de a începe tratamentul cu risedronat. Alte tulburări ale metabolismului osos sau mineral (de exemplu disfuncție paratiroidiană, hipovitaminoză D) trebuie tratate în momentul începerii terapiei cu risedronat.

Reacții adverse gastrointestinale superioare

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

- la pacientele cu antecedente de afecțiuni esofagiene, care întârzie tranzitul sau golirea esofagiană, cum sunt stricturile esofagiene sau acalazia.
- la pacientele care nu pot sta în ortostatism timp de cel puțin 30 de minute după administrarea comprimatului.
- dacă se administrează risedronat la pacienți cu afecțiuni esofagiene sau ale tractului gastro-intestinal superior, active sau recente (inclusiv esofag Barrett diagnosticat).

Medicii curanți trebuie să atenționeze pacientele asupra importanței respectării instrucțiunilor de administrare și alertării în cazul apariției semnelor și simptomelor unei posibile reacții esofagiene. Paciente trebuie sfătuite să solicite imediat asistență medicală în cazul în care dezvoltă simptome de iritație esofagiană, cum sunt disfagie, odinofagie, durere retrosternală sau pirozis nou apărut sau agravat.

Osteonecroza de maxilar

Osteonecroza de maxilar, în general asociată cu o extracție dentară și/sau infecție locală (incluzând osteomielită), a fost raportată la pacienții cu neoplasm care utilizau scheme de tratament ce conțineau bifosfonați cu administrare, în principal, intravenoasă. De asemenea, mulți dintre acești pacienți utilizau chimioterapie și tratament cu corticosteroizi. Osteonecroza de maxilar a fost raportată, de asemenea, la pacienții cu osteoporoză tratați cu bifosfonați administrați pe cale orală.

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

În timpul tratamentului, acești pacienți trebuie să evite, dacă este posibil, procedurile stomatologice invazive. La pacienții care dezvoltă osteonecroză de maxilar în timpul tratamentului cu bifosfonați, chirurgia dentară poate exacerba afecțiunea. Nu există date disponibile care să susțină că întreruperea administrării de bifosfonați va minimaliza riscul de osteonecroză de maxilar la pacienții care necesită intervenții chirurgicale stomatologice. Planul de măsuri terapeutice pentru fiecare pacient trebuie ghidat de judecata clinică a medicului curant, în funcție de evaluarea individuală a raportului risc/beneficiu.

Osteonecroză a canalului auditiv extern

În cursul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate cazuri de osteonecroză a canalului auditiv extern, în special în asociere 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 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, frecvent asociată cu aspecte imagistice de fracturi de stres, prezente cu săptămâni până la luni de zile înainte de apariția unei fracturi femurale complete. Fracturile sunt frecvent 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 mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe comprimat gastrorezistent, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamentele care conțin cationi polivalenți (de exemplu calciu, magneziu, fier și aluminiu) interferează cu absorbția bifosfonaților și trebuie administrate într-o perioadă a zilei diferită de administrarea comprimatelor de risedronat (vezi pct. 4.4).

Risedronatul de sodiu nu se metabolizează sistemic, nu este inductor enzimatic al citocromului P450 și se leagă în proporție mică de proteinele plasmatiche.

Administrarea inhibitorului pompei de protoni, esomeprazol concomitent cu risodronat 35 mg comprimate gastrorezistente crește biodisponibilitatea risedronatului. Concentrația maximă plasmatică (C_{max}) și aria de sub curbă de concentrație plasmatică a timpului (AUC) au crescut cu 60%, respectiv 22%, dar implicațiile clinice măsurate de modificările densității masei corporale nu au fost semnificative statistic.

Dacă se consideră necesar, risedronatul de sodiu se poate administra concomitent cu un tratament de substituție cu estrogen.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Alăptarea

Studiile efectuate la animale arată că o cantitate mică de risedronat de sodiu se excretă în laptele uman. Risodronatul de sodiu nu trebuie administrat în timpul sarcinii sau la femeile care alăptează.

Fertilitatea

Nu există date adecvate cu privire la efectele risedronatului asupra fertilității la oameni. Studiile la animale au arătat că efectele adverse sunt considerabil mai mari decât la oameni (vezi pct. 5.3)

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

Risedronat de sodiu nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Sumar al profilului de siguranță

Cele mai frecvente efecte adverse raportate la administrarea de risedronat comprimate sunt afecțiuni gastrointestinale, inclusiv dureri abdominale, diaree, dispepsie, grață, constipație; durere musculo-scheletică și cefalee.

Lista tabulară a reacțiilor adverse din studiile clinice

Risedronatul de sodiu a fost studiat în studii clinice de fază III, care au inclus peste 15000 de pacienți. Majoritatea reacțiilor 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 efectuate la femei cu osteoporoză aflate în perioada de postmenopauză și considerate posibil sau probabil corelate cu risedronatul de sodiu, sunt prezentate mai jos, utilizând următoarea convenție: 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 ($< 1/10000$).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității

Tabel 1

Clasificarea MedDRA Pe sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
<i>Infecții și infestații</i>		Simptome asemănătoare gripei	

<i>Tulburări hematologice și limfatic</i>		Leucopenie, neutropenie	
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>		Hipersensibilitate	
<i>Tulburări endocrine</i>		Hiperparatiroidism secundar	
<i>Tulburări de metabolism și nutriție</i>		Hipercalcemie	
<i>Tulburări psihice</i>		Depresie	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	cefalee	Amețeli, parestezie, hipoestezie	
<i>Tulburări oculare</i>		Irită*, ocular	

		hiperemie, conjunctivită, vedere înceteșată	
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>		Vertij	
<i>Tulburări vasculare</i>		Bufeu, hipotensiune	
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		Tuse	
<i>Tulburări gastro-intestinal</i>	Dureri abdominale inclusiv dureri la nivelul abdomenului superior și dureri la nivelul abdomenului inferior, constipație, dispepsie, greață, diaree, vărsături	Gastrită, gastrită cu Helicobacter, esofagită, disfagie, duodenită, ulcer esofagian, disconfort abdominal, distensie abdominală, esofagită erozivă, gastrită erozivă, hematochezia, hiperclorhidrie, eructație, flatulență, gastrită atrofică, boală de reflux gastroesofagian, gingivită, hemoroizi, hernie hiatus, melenă, sensibilitate abdominală, stomatită aftoasă, colită, xerostomie, incontinență fecală, hipertrofie a mucoasei gastrice, inflamație gastrointestinală, durere gastrointestinală, hipoestezia orală, tumefiere a buzelor, odinofagie, tumefiere a limbii	Strictură esofagiană, glosită
<i>Tulburări hepatobiliare</i>			valori anormale ale testelor funcției hepatice*
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Eritem, purpura Henoch- Schonlein, urticarie, dermatită alergică, prurit, eczemă	
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Durere musculo-scheletică	Artralgie, dureri de spate, spasm muscular, mialgie, durere la nivelul extremităților, dureri osoase, oboseală musculară, slăbiciune musculară, dureri la nivelul gâtului, dureri de maxilar	
<i>Tulburări renale și urinare</i>		Nefrolitiază	

<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>		Chist ovarian	
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		Astenie, frisoane,	

		oboseală, stări asemănătoare gripei, disconfort toracic, dureri toracice, edem facial, edem, edem periferic, durere, pirexie	
<i>Investigații diagnostice</i>		Scăderea concentrațiilor plasmatică ale calciului și fosfatului, frecvență cardiacă neregulată, valori anormale ale testelor urinare, valori serice crescute ale transaminazelor, concentrație plasmatică crescută a fosfatazei alcaline, creștere a concentrației plasmatică a hormonului paratiroidian, sângerări oculute, scădere a numărului de trombocite	

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

Descrierea evenimentelor adverse selectate

Tulburări gastro-intestinale

În studiul de fază III care compară risedronat 35 mg comprimate gastrorezistente și risedronatul de sodiu 5 mg cu administrare zilnică (eliberare imediată) mai mulți pacienți care au utilizat concomitent AINS/acid acetilsalicilic au raportat mai multe evenimente adverse intestinale induse de tratament decât pacienții care nu au utilizat.

Frecvența pacienților care au raportat astfel de reacții adverse au fost:

- 22% din utilizatorii de AINS/acid acetilsalicilic vs. 15,7% non-utilizatori de AINS/acid acetilsalicilic, în grupul celor care au utilizat risedronat 35 mg imediat după micul dejun
- 29,8% din utilizatorii de AINS/acid acetilsalicilic vs. 15,3% din non-utilizatori în grupul celor care au utilizat risedronat 35 mg cu 30 minute înainte de micul dejun
- 22,4% din utilizatorii AINS/acid acetilsalicilic vs. 13,4 din non- utilizatorii din grupul care au utilizat risedronat 5 mg eliberare imediată înainte de micul dejun

O incidență mai mare a durerii la nivelul abdomenului superior fost observată când risedronat 35 mg comprimate gastrorezistente a fost administrat în condiții de repaus alimentar cu 30 minute înainte de micul dejun.

Frecvența evenimentelor adverse gastrointestinale inferioare induse de tratament a fost de 22,1% în grupul la care s-a administrat risedronat 35 mg imediat înainte de mic dejun, 20,1% în grupul la care s-a administrat risedronat 35 mg imediat după micul dejun și de 15,6% în grupul la care s-a administrat risedronat 5 mg cu eliberare imediată.

În experiența de după punerea pe piață au fost raportate următoarele reacții adverse

Rare: fracturi femurale subtrohanterice și fracture de diafiză femurală atipice (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților).

Foarte rare: osteonecroză a canalului auditiv extern (reacție adversă caracteristică clasei bifosfonaților).

Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tulburări oculare

Uveită

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

Osteonecroză de maxilar

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Hipersensibilitate și reacții cutanate, inclusiv angioedem și reacții buloase, unele severe, incluzând cazuri izolate de sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică și vasculită leucocitoclastică. Alopecie.

Tulburări ale sistemului imunitar:

Reacție anafilactică.

Tulburări hepatobiliare:

Tulburări hepatice grave. În cele mai multe dintre cazurile raportate, pacienții au fost tratați și cu alte medicamente cunoscute că determină afecțiuni hepatice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru 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 din România <http://www.anm.ro>. Agenția Națională a Medicamentului și a dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: + 4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

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. De asemenea, la unii dintre acești pacienți pot să apară semne și simptome de hipocalcemie.

Trebuie să se administreze lapte sau antiacide care conțin magneziu, calciu sau aluminiu, pentru a lega risedronatul și a-i reduce absorbția.

Impactul acestei intervenții nu a fost evaluat pentru Actonel 35 comprimate gastrointestinale. Forma farmaceutică Actonel 35 comprimate gastrointestinale este mai puțin sensibilă la efectele de legare ale cationilor divalenți. Procedurile standard care sunt eficiente pentru tratamentul hipocalcemiei, inclusiv administrarea de calciu intravenos, ar fi de așteptat să refacă valorile fiziologice a calciului ionizat și să amelioreze semnele și simptomele de hipocalcemie.

În cazul supradozajului marcat, poate fi luat în considerare lavajul gastric, pentru îndepărtarea risedronatului de sodiu neabsorbit, dacă este realizat în primele 30 de minute de la ingestie.

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.

Mecanism de acțiune

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.

Efecte farmacodinamice

În studiile nonclinice, risedronatul de sodiu a demonstrat o puternică activitate anti-osteoclastică și anti-resorbtivă 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. În cadrul studiilor efectuate la femeile aflate în perioada de postmenopauză, scăderea markerilor biochimici ai turn-over-ului osos s-a observat în luna a treia și la determinările ulterioare. Scăderile valorilor markerilor biochimici ai turn-over-ului au fost similare pentru comprimatele gastrorezistente de risedronat 35 mg, administrate săptămânal cu comprimatele de risedronat de sodiu 5 mg, administrate zilnic la toate momentele de determinare.

Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul osteoporozei postmenopauză

Într-un studiu dublu-orb, multicentric, cu durata de urmărire de doi ani, efectuat la femei cu osteoporoză aflate în perioada de postmenopauză, s-a dovedit că, pe baza efectelor asupra modificării medii a densității minerale osoase (DMO) la nivelul coloanei vertebrale lombare, risedronatul de sodiu 35 mg comprimate gastrorezistente (n = 307, cu administrare după micul dejun și n = 308, cu administrare înainte de micul dejun) este echivalent cu risedronat de sodiu 5 mg administrat zilnic (n = 307).

Într-un studiu dublu-orb, multicentric, cu durata de doi ani, efectuat la femei cu osteoporoză aflate în perioada de postmenopauză s-a demonstrat că risedronat de sodiu 35 mg comprimate gastrorezistente administrate fie înainte de masă, fie după masă este echivalent terapeutic cu risedronat de sodiu 5 mg administrat zilnic (formula cu eliberare imediată). Criteriul principal de eficacitate reprezentat de variația procentuală a densității minerale osoase (DMO) la nivelul coloanei vertebrale lombare (CVL) de la momentul inițial în săptămâna 52 a fost atins. Criteriile secundare de eficacitate care au inclus variația procentuală a densității minerale osoase (DMO) de la momentul inițial la săptămâna 104, fracturile non-vertebrale la săptămâna 104 și modificarea markerilor turn-over-ului osos au fost în concordanță cu rezultatele criteriului principal.

Tabelul 2 prezintă analiza primară de eficacitate la 1 an (Populația din analiza primară), precum și rezultatele la 2 ani (Populația la momentul final, săptămâna 104).

Tabel 2 DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare (CVL) – modificarea procentuală la 1 an și la 2 ani față de momentul inițial			
	Risedronat 5 mg, zilnic, comprimate cu eliberare imediată N=307	Risedronat 35 mg, o dată pe săptămână, comprimate gastrorezistente, administrate după	Risedronate 35 mg o dată pe săptămână, comprimate gastrorezistente, administrate înainte

		micul dejun N=307	de micul dejun N=308
Eficacitate primară (LOCF), la 1 an ^[c]			
n	270	261	271
Media DMO CVL (Î95%)	3.1* (2.7, 3.5)	3.3* (2.9, 3.7)	3.4* (3.0, 3.8)
Diferența medie DMO CVL mean ^[b] (Î95%)		-0.2 (-0.8, 0.3)	-0.3 (-0.9, 0.3)
Evaluare criteriu la 2 ani [d]			
n	274	265	273
Media DMO CVL (Î95%)	4.1 (3.7, 4.6)	5.2 (4.7, 5.7)	5.1 (4.6, 5.6)
Diferența medie DMO CVL mean ^[b] (Î95%)		-1.1 (-1.8, -0.4)	-0.9 (-1.6, -0.2)
N = numărul de pacienți cu intenție de tratament în cadrul unui tratament specificat; n = numărul de pacienți cu valori la momentul inițial și la vizită. * Indică o diferență semnificativă statistic față de valoarea de bază determinată de la Î95% neajustată pentru comparații multiple. [a] LOCF la 1 și 2 ani [b] Diferența Media DMO CVL este 5 mg/zi minus 35 mg/săptămâna [c] Bazat pe populația din analiza primară de eficacitate la toate pacientele care au avut date DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare analizate atât la începutul tratamentului cât și la săptămâna 52 LOCF) [d] Bazat pe populația din săptămâna 104 (toate pacientele care au avut date despre DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare analizate atât la începutul tratamentului cât și la săptămâna 104 LOCF			

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 femeii intrate recent sau aflate mai demult în postmenopauză, cu și fără fracturi. Au fost studiate dozele zilnice de 2,5 mg și 5 mg și la toate grupurile, incluzând grupurile control, s-a administrat calciu și vitamina D (dacă valorile inițiale erau scăzute). Riscurile absolut și relativ de noi fracturi vertebrale și noi fracturi de șold au fost evaluate utilizând analiza intervalului de timp până la producerea primului eveniment.

- Două studii controlate cu placebo (n=3661) au inclus femeii în postmenopauză cu vârsta sub 85 de ani, care prezentau fracturi vertebrale la includere. 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 de noi fracturi vertebrale în timpul tratamentului cu risedronat de sodiu a fost de 11,3%, respectiv de 18,1%, iar în cazul administrării placebo de 16,3%, respectiv de 29,0%).
- Alte două studii controlate cu placebo au inclus femeii în postmenopauză cu vârsta peste 70 de ani, cu sau fără fracturi vertebrale la includere. Au fost incluse și femeii cu vârsta cuprinsă între 70 și 79 de ani, cu scorul-T al DMO la nivelul colului femural <-3 DS (intervalul producătorului, anume -2,5 DS după NHANES III) [National Health and Nutrition Examination Survey]) și cu cel puțin un factor de risc adițional. Femeile cu vârsta ≥ 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 densități minerale osoase 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 ≤-2,5 DS (NHANES III) și cu cel puțin o fractură vertebrală la includere, risedronatul de sodiu, administrat timp de 3 ani, a redus riscul relativ de fracturi de șold cu 46%, comparativ cu grupul de control (incidența fracturilor de șold la grupurile de tratament cu risedronat 2,5 mg și 5 mg analizate împreună a fost de 3,8%, comparativ cu 7,4% la grupul la care s-a administrat placebo).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea risedronatului de sodiu au fost evaluate într-un studiu cu durata de 3 ani (studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, pe grupuri paralele, cu durata de un an, urmat de o perioadă de 2 ani cu tratament deschis), efectuat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 4 ani sub 16 ani, cu *osteogenesis imperfecta* ușoară sau moderată. În acest studiu, pacienții cu greutatea cuprinsă între 10-30 kg au fost tratați cu risedronat în doză de 2,5 mg pe zi, iar pacienții cu greutatea peste 30 kg au fost tratați cu risedronat în doză de 5 mg pe zi.

După finalizarea fazei cu durata de un an, randomizată, dublu-orb, controlată cu placebo, s-a demonstrat o creștere semnificativă statistic a DMO în grupul tratat cu risedronat, comparativ cu grupul tratat cu placebo; cu toate acestea, în grupul tratat cu risedronat a fost observat un număr crescut de pacienți care au prezentat cel puțin 1 fractură vertebrală morfometrică nouă (identificată radiologic), comparativ cu placebo. În timpul perioadei dublu-orb, cu durata de un an, procentul de pacienți la care s-au raportat fracturi clinice a fost de 30,9% în grupul tratat cu risedronat și de 49,0% în grupul tratat cu placebo. În perioada de tratament deschis, atunci când toți pacienții au fost tratați cu risedronat (din luna a 12-a până în luna a 36-a), fracturile clinice au fost raportate de către 65,3% din pacienții randomizați inițial în grupul tratat cu placebo și de către 52,9% din pacienții randomizați inițial în grupul tratat cu risedronat.

În general, rezultatele nu susțin utilizarea risedronatului de sodiu la copii și adolescenți cu *osteogenesis imperfecta* ușoară sau moderată.

5.2 Proprietăți farmacinetice

Absorbție

Timpul de atingere a concentrației plasmatice maxime (T_{max}) a risedronatului de sodiu 35 mg comprimate gastrorezistente este de ~3 ore când se administrează dimineața, înainte cu 4 ore de consumul de alimente. Biodisponibilitatea relativă a risedronatului de sodiu 35 mg comprimate gastrorezistente administrat după un mic dejun bogat în grăsimi a fost de 2 până la 4 ori mai mare comparativ cu forma farmaceutică corespondentă cu eliberare imediată administrată înainte cu 30 minute de un mic dejun bogat în grăsimi.

Efectul alimentar

Prezența alimentelor nu a afectat considerabil bioechivalența comprimatelor gastrorezistente.

Distribuție

La om, volumul aparent de distribuție mediu 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 o 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 atribuită, probabil, clearance-ului prin adsorbție osoasă. Clearance-ul renal nu este dependent de concentrație și există o relație liniară între clearance-ul renal și clearance-ul creatininei. Risedronatul de sodiu neabsorbit se elimină nemodificat prin materiile fecale. După administrare orală, curba concentrație-timp indică trei faze de eliminare, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 480 de ore.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici:

Nu este necesară ajustarea dozei.

Pacienți care utilizează acid acetilsalicilic/AINS:

La pacienții care utilizează în mod 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 cei tratați cu risedronat de sodiu, comparativ cu pacienții din grupul de control (vezi pct. 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate cu doze repetate

În studiile de toxicitate efectuate la șobolan și câine s-au observat efecte toxice hepatice ale risedronatului de sodiu, dependente de doză, în special creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale enzimelor, asociate cu modificări histologice la șobolan. Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută. La șobolan și câine s-a observat toxicitate testiculară la expuneri considerate superioare expunerii care rezultă prin utilizarea dozelor terapeutice la om. La rozătoare au fost frecvent semnalate iritații ale căilor respiratorii superioare, dependente de doză. Efecte similare s-au observat și cu alți bifosfonați. Efectele asupra tractului respirator inferior s-au semnalat și în studiile pe termen lung efectuate la rozătoare, cu toate că semnificația clinică a acestor observații nu este clară.

Rezultatele unui studiu de toxicitate după administrarea de doze repetate, cu durata de 13 săptămâni, efectuat la câini, care a comparat administrarea de risedronat sub formă farmaceutică de comprimat gastrorezistent cu forma farmaceutică de comprimat convențional au arătat un profil de toxicitate similar pentru cele două forme farmaceutice.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

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 de 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:

Celuloză microcristalină (E460)

Siliciu coloidal anhidru

Edetat disodic

Amidon glicolat de sodiu tip A

Acid stearic

Stearat de magneziu (E470b)

Film:

Copolimer acid metacrilic - acrilat de etil dispersie 30%

Citrat de trietil (E1505)

Talc (E553b)

Oxid galben de fier E172

Simeticonă

Polisorbat 80 (E433)

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

Cutii cu blistere din PVC transparent/aluminiu

Blisterele din cutii pot conține 1, 2, 4, 10, 12 sau 16 comprimate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Theramex Ireland

3rd Floor, Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock, Dublin 1, DO1 YE64,
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13897/2021//01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: August 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2021