

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Actonel Săptămânal 35 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 126,00 mg (echivalent cu lactoză 119,7 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimat filmat oval, de culoare portocaliu-deschis, cu dimensiunea de 11,7 x 5,8 mm, marcat cu „RSN” pe o față și cu „35 mg” pe cealaltă față.

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

Doze

La adulți, doza recomandată este de un comprimat de 35 mg, pe cale orală, o dată pe săptămână.

Comprimatul trebuie administrat în aceeași zi în fiecare săptămână.

Mod de administrare

Absorbția risedronatului de sodiu este influențată de prezența alimentelor, de aceea, pentru a asigura o absorbție adecvată, pacientul trebuie să ia Actonel Săptămânal:

- 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, pacienții trebuie să fie instruiți să ia comprimatul de Actonel Săptămânal în ziua în care și-au amintit. Ulterior, pacienții trebuie să revină la administrarea unui comprimat o dată pe săptămână, în ziua în care luau, în mod obișnuit, comprimatul. Nu trebuie luate 2 comprimate în aceeași zi.

Comprimatul trebuie înghițit întreg și nu trebuie supt sau mestecat. Pentru a favoriza tranzitul comprimatului până în stomac, Actonel Săptămânal trebuie administrat în ortostatism, cu un pahar cu apă plată (≥ 120 ml). Pacienții 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.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor, deoarece biodisponibilitatea, distribuția și eliminarea au fost similare la vârstnici (cu vârsta 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 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).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la risedronat de sodiu sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 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

Alimentele, băuturile (altele decât apa plată) și medicamentele care conțin cationi polivalenți (de exemplu calciu, magneziu, fier și aluminiu) interferează cu absorbția bifosfonaților și nu trebuie administrate concomitent cu Actonel Săptămânal (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 scăzute (DMO) și/sau cu prezența fracturilor prevalente.

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

Dovezile în sprijinul eficacității bifosfonaților, inclusiv a Actonel Săptămânal, la pacienții foarte vârstnici (> 80 de ani) sunt limitate (vezi pct. 5.1).

Bifosfonații au fost asociați cu esofagită, gastrită, ulceratii esofagiene și ulceratii 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 pacienți cu afecțiuni esofagiene sau ale tractului gastro-intestinal superior, active sau recente (inclusiv esofag Barrett diagnosticat)

Medicii prescriptori trebuie să-i atenționeze pe pacienți 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 Actonel Săptămânal. Alte tulburări ale metabolismului osos sau mineral (de exemplu disfuncție a glandelor paratiroide, hipovitaminoză D) trebuie tratate în momentul începerii terapiei cu Actonel Săptămânal.

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

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.

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.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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

Risedronatul de sodiu nu se metabolizează sistemic, nu este inductor enzimatic al citocromului P450 și se leagă slab de proteinele plasmatic.

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 femeii 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 femeii, risedronatul de sodiu se poate administra concomitent cu un tratament de substituție estrogenică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

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 femeii cu osteoporoză aflate în postmenopauză, tratate timp de 36 de luni cu risedronat de sodiu în doză de 5 mg/zi (n=5020) sau placebo (n=5048) și considerate posibil sau probabil corelate cu risedronatul de sodiu, sunt enumerate 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 ($< 1/10000$). Cu frecvență necunoscută (frecvența lor nu poate fi estimată din datele disponibile)

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee (1,8% față de 1,4%)	Frecvente
Tulburări oculare	Irită*	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Constipație (5,0% față de 4,8%), dispepsie (4,5% față de 4,1%), greață	Frecvente

	(4,3% față de 4,0%), dureri abdominale (3,5% față de 3,3%), diaree (3,0% față de 2,7%)	
	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%)	Mai puțin frecvente
	Glosită (<0,1% față de 0,1%), stenoză esofagiană (<0,1% față de 0,0%)	Rare
Tulburări acustice și vestibulare	Osteonecroza canalului auditiv extern (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților)	Foarte rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere musculo-scheletică (2,1% față de 1,9%)	Frecvente
Investigații diagnostice	Valori anormale ale testelor funcției hepatice*	Rare

*Fără incidențe relevante în studiile de fază III pentru osteoporoză; frecvența se bazează pe evenimentele adverse/datele de laborator/reevaluările rezultatelor 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

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

- Hipersensibilitate și reacții cutanate, inclusiv angioedem, erupție generalizată, urticarie și reacții buloase, unele severe, inclusiv 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 tulburări hepatice.

După punerea pe piață au fost raportate următoarele reacții adverse (cu frecvență rară) fracturi subtrohanterice și fracturi de diafiză femurală atipice (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților).

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
Bucuresti 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 semnificativ, sunt de așteptat scăderi ale calcemiei. La unii dintre acești pacienți pot să apară, de asemenea, semne și simptome de hipocalcemie.

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.

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-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 de farmacodinamie și clinice. Scăderea markerilor biochimici ai turn-over-ului osos a fost observată în decurs de 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 Actonel 5 mg zilnic și Actonel Săptămânal.

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.

Eficacitate și siguranță clinică

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 medii a DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare s-a dovedit că Actonel Săptămânal 35 mg (n= 485) este echivalent cu Actonel 5 mg 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. Beneficiile 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 [National Health and Nutrition Examination Survey]) 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 a fost evaluată într-un studiu cu durată de 3 ani (studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, multicentric, pe grupuri paralele, cu durată 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 durată de un an, randomizată, dublu-orb, placebo-controlată, 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 durată 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 farmacocinetice

Absorbție

După o doză orală, absorbția este relativ rapidă (timpul de atingere a concentrației plasmatice maxime - t_{max} este aproximativ 1 oră) și este independentă de doză în intervalul studiat (studii cu administrare unică, doze de 2,5 până la 30 mg; studii cu administrare repetată, doze de 2,5 până la 5 mg zilnic și de până la 50 mg săptămânal). 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 aparent de distribuție mediu la starea de echilibru este de 6,3 l/kg. Legarea de proteinele plasmatică 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 105 ml/min iar clearance-ul total mediu este de 122 ml/min, diferența fiind probabil atribuită clearance-ului prin adsorbție osoasă. Clearance-ul renal nu este dependent de concentrație și există o relație lineară între clearance-ul renal și clearance-ul creatininei. Risedronatul de sodiu neabsorbit se elimină nemodificat prin fecale. După administrare orală, curba concentrație-timp indică 3 faze de eliminare, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 480 ore.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Pacienți care utilizează acid acetilsalicilic/AINS

La pacienții care utilizează regulat acid acetilsalicilic sau AINS (3 sau mai multe zile pe săptămână), incidența evenimentelor adverse la nivelul tractului gastro-intestinal superior a fost similară la pacienții tratați cu risedronat de sodiu și la cei din grupul de control (vezi pct. 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii de toxicitate efectuate la șobolan și câine s-au observat efecte toxice hepatice ale risedronatului de sodiu, dependente de doză, în special creșteri ale valorilor plasmatică 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 s-au observat, 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 special pentru om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu: Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Crospovidonă

Stearat de magneziu.

Film: Dri-Klear

care conține Hidroxipropilmetilceluloză 4,8-7,2 cPs

Macrogol 400

Hidroxipropilceluloză

Hidroxipropilmetilceluloză 12-18 cPs

Polietilenglicol 8000
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Chroma-Tone White
care conține Dioxid de titan (E 171)
Hidroxiopropilmetilceluloză 4,8-7,2 cPs
Hidroxiopropilmetilceluloză 2,4-3,6 cPs
Oxid galben de fier (E 172)
Oxid roșu de fier (E 172).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC transparent/aluminiu, în cutii din carton.

Cutie cu un blister a 1 comprimat filmat.

Cutie cu un blister a câte 2 comprimate filmate.

Cutie cu un blister a câte 4 comprimate filmate.

Cutie cu un blister a câte 10 comprimate filmate.

Cutie cu 3 blistere a câte 4 comprimate filmate.

Cutie cu 4 blistere a câte 4 comprimate filmate.

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 LIMITED

3rd FLOOR, Kilmore House

Park Lane, Spencer Dock, Dublin 1, D01YE64, Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

2853/2010/01-02-03-04-05-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației: Octombrie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.