

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Actonel 75 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține risedronat de sodiu 75 mg (echivalent cu acid risedronic 69,6 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimat filmat oval, de culoare roz, cu dimensiunea de 11,7 x 5,8 mm, marcat cu „RSN” pe o față și cu „75 mg” pe cealaltă față.

### 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 adulți, doza recomandată este de un comprimat de 75 mg, administrat oral, două zile consecutive pe lună. Primul comprimat trebuie administrat în aceeași zi a fiecărei luni, urmat de al doilea comprimat în ziua următoare.

##### 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.

Acest fapt s-a demonstrat și la pacientele foarte vârstnice, cu vârsta de 75 de ani și peste, aflate în perioada de postmenopauză.

###### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală de la ușoară 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).

## Mod de administrare

- Absorbția risedronatului de sodiu este influențată de prezența alimentelor și a cationilor polivalenți (vezi pct. 4.5) și, ca urmare, pentru a asigura o absorbție adecvată, pacientele trebuie să utilizeze Actonel 75 mg înainte de micul dejun, cu cel puțin 30 de minute înainte de orice aliment, alt medicament sau băutură (exceptând apa plată) din ziua respectivă. Apa plată este singura băutură cu care trebuie luat comprimatul de Actonel 75 mg. Trebuie luat în considerare faptul că unele tipuri de apă minerală pot avea o concentrație mare de calciu și, de aceea, nu trebuie folosite (vezi pct. 5.2).
- În cazul în care se omite o doză, pacientele trebuie instruite să ia comprimatul de Actonel 75 mg în dimineața imediat următoare zilei în care și-au amintit, doar în cazul în care perioada de timp până la administrarea dozelor programate în următoarea lună nu este mai mică de 7 zile. Ulterior, pacientele vor relua administrarea comprimatului de Actonel 75 mg în două zile consecutive pe lună, din ziua în care se făcea în mod obișnuit administrarea.
- Dacă perioada până la administrarea dozelor de Actonel 75 mg programate în luna următoare este mai mică de 7 zile, atunci pacientele trebuie să aștepte până la momentul administrării dozelor din luna următoare și apoi să continue administrarea Actonel 75 mg, în două zile consecutive ale fiecărei luni, conform schemei terapeutice inițiale.
- Nu trebuie administrate trei comprimate în aceeași săptămână.

Comprimatul trebuie înghițit întreg și nu trebuie supt sau mestecat. Pentru a favoriza tranzitul comprimatului până în stomac, Actonel 75 mg trebuie administrat în ortostatism, cu un pahar cu apă plată ( $\geq 120$  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.

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.

### **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-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 75 mg (vezi pct. 4.5). Pentru a atinge eficacitatea scontată, este necesară respectarea cu strictețe a recomandărilor privind administrarea (vezi pct. 4.2).

Eficacitatea bifosfonaților în tratamentul osteoporozei 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 de inițiere a tratamentului osteoporozei cu bifosfonați.

La pacientele foarte vârstnice (cu vârsta  $> 80$  de ani), dovezile în sprijinul eficacității bifosfonaților, incluzând risedronatul de sodiu, 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 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 sau 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.

Hipocalcemia trebuie tratată înainte de începerea tratamentului cu Actonel 75 mg. Alte tulburări ale metabolismului osos sau mineral (de exemplu disfuncție paratiroidiană, hipovitaminoză D) trebuie tratate în momentul începerii terapiei cu Actonel 75 mg.

Osteonecroza de maxilar, în general asociată cu o extracție dentară și/sau infecție locală (incluzând osteomieliță), a fost raportată la pacienții cu neoplasm care utilizau scheme de tratament ce conțineau bifosonați 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 bifosonați administrați pe cale orală.

La pacienții cu factori de risc asociați (de exemplu neoplasm, chimioterapie, radioterapie, tratament cu corticosteroizi, igienă orală deficitară), înaintea începerii tratamentului cu bifosonați, 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 bifosonați, chirurgia dentară poate exacerba afecțiunea. Nu există date disponibile care să susțină că întreruperea administrării de bifosonați 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.

În cursul tratamentului cu bifosonați 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 bifosonați, care prezintă simptome auriculare, inclusiv infecții cronice ale urechii.

#### Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosonați, 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 bifosonați, 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 bifosonați pe baza aprecierii raportului risc-beneficiu individual. În timpul tratamentului cu bifosonați, 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 sodiu 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 în proporție mică de proteinele plasmatiche.

În studiile de fază III efectuate cu risedronat de sodiu, administrat zilnic la pacienții cu osteoporoză, a fost raportată utilizarea acidului acetilsalicilic sau a altor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) la 33%, respectiv 45% dintre pacienți. În studiul de fază III care compara administrarea de risedronat de sodiu în doză de 75 mg, două zile consecutive pe lună cu utilizarea zilnică a dozei de risedronat de sodiu 5 mg la femei cu osteoporoză aflate în perioada de postmenopauză, utilizarea acidului acetilsalicilic sau a altor AINS a fost raportată la 54,8% dintre paciente. Un procent similar de paciente au prezentat evenimente adverse gastro-intestinale superioare, necorelate cu utilizarea de AINS sau acid acetilsalicilic.

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

#### **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 în timpul sarcinii sau la femeile care alăptează.

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

Actonel 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 femei cu osteoporoză aflate în perioada de postmenopauză, la care s-a administrat timp de 36 luni risedronat de sodiu în doză de 5 mg pe zi (n=5020) sau placebo (n=5048) și considerate posibil sau probabil corelate cu risedronatul de sodiu, sunt prezentate mai jos, utilizând următoarea convenție (incidențele comparativ cu 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% comparativ cu 1,4%)

*Tulburări oculare:*

Mai puțin frecvente: irită\*

*Tulburări gastro-intestinale:*

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

Mai puțin frecvente: gastrită (0,9% comparativ cu 0,7%), esofagită (0,9% comparativ cu 0,9%), disfagie (0,4% comparativ cu 0,2%), duodenită (0,2% comparativ cu 0,1%), ulceratii esofagiene (0,2% comparativ cu 0,2%)

Rare: glosită (<0,1% comparativ cu 0,1%), strictură esofagiană (<0,1% comparativ cu 0,0%)

*Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:*

Frecvente: durere musculo-scheletică (2,1% comparativ cu 1,9%)

*Investigații diagnostice:*

Rare: valori anormale ale testelor funcției hepatice\*

\*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.

Într-un studiu multicentric, dublu-orb, cu durata de urmărire de doi ani, care a comparat administrarea de risedronat de sodiu în doză de 5 mg pe zi (n=613) și administrarea de risedronat de sodiu în doză de 75 mg, în două zile consecutive ale lunii (n=616), la femei cu osteoporoză aflate în perioada de postmenopauză, profilul general de siguranță a fost similar. 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 de tratament cu risedronat de sodiu 75 mg comparativ cu grupul de tratament cu risedronat de sodiu 5 mg):

*Tulburări gastro-intestinale:*

Frecvente: gastrită erozivă (1,5% comparativ cu 0,8%), vărsături (1,3% comparativ cu 1,1%),

*Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:*

Frecvente: artralgiile (1,5% comparativ cu 1,0%), dureri osoase (1,1% comparativ cu 0,5%) și dureri la nivelul extremităților (1,1% comparativ cu 0,5%).

*Tulburări generale:*

Mai puțin frecvente: reacții de fază acută, cum sunt febră și/sau sindrom pseudo-gripal (în perioada de 5 zile consecutivă administrării primei doze) (0,6% comparativ cu 0%).

*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, incluzând angioedem, erupție generalizată, urticarie și reacții buloase, unele severe, incluzând cazuri izolate de sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică și vasculită leucocitoclastică.  
alopécie

*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.

Din 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: Osteonecroza canalului auditiv extern (reacție adversă caracteristică 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

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

## **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 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-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 decurs de o lună și a atins un maxim în 3-6 luni. Într-un studiu cu durata de urmărire de 2 ani, scăderile valorilor markerilor biochimici ai turn-over-ului osos (N-telopeptidul cross-linkat urinar al colagenului și fosfataza alcalină serică specifică osului) au fost similare la 24 de luni, pentru comprimatele de risedronat de sodiu 75 mg, administrate în două zile consecutive pe lună și pentru comprimatele de risedronat de sodiu 5 mg, administrate zilnic.

## Eficacitate și siguranță clinică

### *Tratamentul osteoporozei postmenopauză*

Factorii de risc asociați cu osteoporoza postmenopauză includ masa osoasă scăzută, densitatea minerală osoasă scăzută, existența fracturilor în antecedente, 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 dublu-orb, multicentric, cu durata de urmărire de doi ani, efectuat la femei cu osteoporoză aflate în perioada de postmenopauză, pe baza efectelor asupra creșterii medii a densității minerale osoase (DMO) la nivelul coloanei vertebrale lombare, s-a dovedit că risedronatul de sodiu 75 mg (n=524) administrat două zile consecutive pe lună este echivalent cu risedronat de sodiu 5 mg administrat zilnic (n=527). În ceea ce privește densitatea minerală osoasă (DMO) la nivelul coloanei vertebrale lombare, ambele grupuri de tratament au prezentat creșteri procentuale medii semnificative, începând cu momentul inițial până în luna 6, 12, 24 și la final.

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 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 femei 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%). Eficacitatea tratamentului s-a observat încă de la sfârșitul primului an de administrare. Beneficii au fost demonstrate și la femeile cu multiple fracturi vertebrale la includere. Risedronatul de sodiu, administrat în doză de 5 mg pe zi, a redus, de asemenea, scăderea anuală în înălțime, comparativ cu grupul de control.
- Alte două studii controlate cu placebo au inclus femei în postmenopauză cu vârsta peste 70 de ani, cu sau fără fracturi vertebrale la includere. Au fost incluse și femei 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  $\geq 80$  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 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).
  - Datele sugerează că la femeile foarte vârstnice ( $\geq 80$  de ani) se poate observa o protecție mult mai limitată decât cea menționată mai sus. Aceasta poate fi determinată de faptul că, odată cu vârsta, crește importanța factorilor de risc de origine non-osoasă pentru fractura de șold.
  - În aceste studii, datele analizate pentru criteriul secundar de evaluare au indicat o scădere a riscului 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.

- Comparativ cu grupul de control, risedronatul de sodiu administrat timp de 3 ani în doză de 5 mg pe zi a crescut densitatea minerală osoasă (DMO) la nivelul coloanei lombare, colului femural, trohanterului și pumnului și a prevenit pierderea osoasă la nivelul mijlocului diafizei radiusului.
- După întreruperea unui tratament de 3 ani cu risedronat de sodiu administrat 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 perioada de 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 de sodiu a avut atât structura lamelară cât și mineralizarea normale. La femeile cu osteoporoză, aceste date, împreună cu scăderea incidenței fracturilor la nivel vertebral de cauză osteoporotică, par să indice că nu există niciun efect negativ asupra calității osului.

Rezultatele endoscopice obținute de la pacientele care au prezentat reacții adverse gastro-intestinale moderate până la severe, 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 s-au observat, mai puțin frecvent, duodenite.

### 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 farmacocinetice**

### Absorbție

După administrarea orală a unei doze, 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 de doză unică, doze de 2,5 mg până la 30 mg; studii cu administrare de doze repetate, doze de 2,5 mg până la 5 mg zilnic și doze de până la 75 mg în două zile consecutive pe lună). Biodisponibilitatea orală medie a comprimatului este 0,63% și scade atunci când risedronatul de sodiu se administrează concomitent cu alimente. Comparativ cu un repaus alimentar de 4 ore după administrarea dozei, biodisponibilitatea a scăzut cu aproximativ 50%, respectiv 30%, atunci când micul dejun a fost luat la 30 de minute sau 1 oră după administrarea comprimatului de risedronat. S-a arătat că înghițirea comprimatului de 75 mg cu apă dură a scăzut biodisponibilitatea cu aproximativ 60%, comparativ cu apa simplă. 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 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**

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 bifosonați. 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. 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,  
crospovidonă A,  
stearat de magneziu.

#### *Film:*

hipromeloză,  
macrogol 400,  
macrogol 8000,  
hidroxipropilceluloză,

dioxid de siliciu coloidal anhidru,  
dioxid de titan (E171),  
oxid roșu de fer (E172).

## **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  
Cutie cu un blister a 2 comprimate filmate  
Cutie cu 2 blistere a câte 2 comprimate filmate  
Cutie cu 3 blistere a câte 2 comprimate filmate  
Cutie cu 4 blistere a câte 2 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**

5122/2012/01-04

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Decembrie 2009  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2012

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2020