



REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lorine 35 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient: lactoză monohidrat 133,58 mg/comprimat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate, rotunde, biconvexe, de culoare portocaliu deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul osteoporozei la pacientele aflate în perioada de postmenopauză, pentru a reduce riscul de fracturi vertebrale.

Tratamentul osteoporozei constituite la pacientele aflate în perioada de postmenopauză, pentru a reduce riscul fracturilor de șold (vezi pct. 5.1).

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată pentru adulți este de un comprimat de 35 mg, administrat oral, o dată pe săptămână. Comprimatul trebuie administrat în fiecare săptămână, în aceeași zi.

Mod de administrare

Absorbția risedronatului sodic este influențată de aportul de alimente, de aceea, pentru a asigura o absorbție adecvată, pacienții trebuie să utilizeze Lorine 35 mg:

- Înainte de micul dejun: cu cel puțin 30 de minute înainte de ingestia oricărui aliment, administrarea altui medicament sau consumul unei băuturi (altă decât apa plată) din ziua respectivă.

Pacienții trebuie instruiți că în cazul în care uită administrarea unei doze, să ia un comprimat de Lorine 35 mg în ziua în care își amintesc de faptul că trebuia să ia comprimatul respectiv. Pacienții trebuie să



revină apoi la schema de administrare săptămânală a comprimatului, în ziua în care luau de regulă comprimatul. Nu trebuie administrate două comprimate în aceeași zi.

Comprimatul trebuie înghițit întreg și nu trebuie supt sau mestecat. Pentru a favoriza tranzitul comprimatului până în stomac, Lorine 35 mg trebuie administrat în ortostatism, cu un pahar cu apă plată (> 120 ml). Pacienții nu trebuie să stea 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.

Durata optimă a tratamentului osteoporozei cu bifosfonați nu a fost stabilită. Necesitatea continuării tratamentului se va reevalua periodic, pe baza beneficiului și a riscului potențial al administrării de Lorine 35 mg, mai ales după cel puțin 5 ani de tratament.

Vârstnici: nu este necesară ajustarea dozei, deoarece biodisponibilitatea, distribuția și eliminarea sunt similare la persoanele vârstnice (>60 ani), comparativ cu persoanele tinere. Acest lucru a fost demonstrat și în cazul pacienților foarte în vârstă, cu vârsta peste 75 ani, și în perioada post-menopauză.

Insuficiență renală: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Utilizarea risedronatului sodic este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) (vezi și pct. 4.3 și 5.2).

Copii și adolescenți

Nu este recomandată utilizarea risedronatului sodic la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există date suficiente privind eficacitatea și siguranța. (vezi și cap. 5.1.)

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 creatininei < 30 ml/min).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Alimentele, băuturile (altele decât apa plată) și medicamentele care conțin cationi polivalenți (cum sunt calciul, magneziul, fierul și aluminiul) interferează cu absorbția bifosfonaților și nu trebuie administrate concomitent cu Lorine 35 mg (vezi pct. 4.5). Pentru a obține eficacitatea dorită, este necesară respectarea strictă a recomandărilor privind administrarea (vezi pct. 4.2).

Eficacitatea bifosfonaților în tratamentul osteoporozei a fost dovedită la pacienții cu densitate osoasă mică și/sau cu fracturi prevalente.

Vârsta înaintată sau prezența factorilor de risc clinic pentru fracturi nu reprezintă motive suficiente pentru a iniția tratamentul osteoporozei cu bifosfonați.

Dovezile care susțin eficacitatea bifosfonaților, inclusiv risedronat, la pacienții foarte în vârstă (peste 80 de ani) sunt limitate (vezi pct. 5.1).

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

- La pacienții cu antecedente de afecțiuni esofagiene care întârzie tranzitul sau golirea esofagiană, de exemplu stricturi sau acalazie.
- La pacienții care nu pot sta în ortostatism cel puțin 30 de minute după ce se administrează comprimatul.



• Dacă se administrează risedronat la pacienți cu afecțiuni esofagiene active sau recente sau cu afecțiuni ale tractului gastro-intestinal superior (incluzând esofagul Barrett).

Medicii care prescriu medicamentul trebuie să sublinieze pacienților importanța respectării instrucțiunilor de utilizare și acordării atenției oricăror semne și simptome ale unei posibile reacții esofagiene. Pacienții trebuie instruiți pentru a solicita consult medical imediat dacă prezintă simptome de iritație esofagiană cum sunt disfagie, durere la deglutiție, durere retrosternală sau pirozis nou apărut sau agravat.

Înainte de începerea terapiei cu Lorine 35 mg trebuie tratată hipocalcemia. Alte tulburări ale metabolismului mineral și osos (de exemplu, disfuncții paratiroidiene, hipovitaminoză D) trebuie tratate în momentul începerii terapiei cu Lorine 35 mg.

La pacienții cu neoplasm cărora li s-au administrat scheme terapeutice care conțin bifosfonați, în special bifosfonați cu administrare intravenoasă, s-a raportat apariția osteonecrozei de maxilar asociată, în general, cu extracțiile dentare și/sau infecțiile locale (inclusiv osteomieliță). Mulți dintre acești pacienți erau tratați, de asemenea, cu chimioterapie și utilizau corticosteroizi. Apariția osteonecrozei de maxilari a fost raportată și în cazul pacienților cu osteoporoză cărora li s-au administrat bifosfonați pe cale orală.

Anterior inițierii tratamentului cu bifosfonați, la pacienții cu factori de risc concomitenți (de exemplu neoplasm, chimioterapie, radioterapie, tratament cu corticosteroizi, igienă dentară deficitară) trebuie avută în vedere efectuarea unei examinări stomatologice, într-un serviciu corespunzător de medicină dentară.

În timpul tratamentului, dacă este posibil, acești pacienți trebuie să evite procedurile stomatologice invazive. În cazul pacienților care dezvoltă osteonecroză de maxilar în timpul terapiei cu bifosfonați, intervenția chirurgicală stomatologică poate exacerba afecțiunea. Nu există date care să sugereze că în cazul pacienților care necesită intervenții stomatologice, întreruperea tratamentului cu bifosfonați, reduce riscul de apariție a osteonecrozei de maxilar.

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

Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului osteoporozei, mai ales în cazul pacienților tratați pe termen lung cu bifosfonați, au fost raportate fracturi atipice subtrohanteriene și de diafiză femurală. Aceste fracturi transversale sau oblice scurte pot apărea oriunde de-a lungul femurului, din zona aflată imediat sub trohanterul mic până deasupra platoului supracondilian. Aceste fracturi apar după traumatisme minore sau fără legătură cu vreun traumatism, iar unii pacienți prezintă dureri la nivelul coapsei sau inghinal, deseori asociate cu modificări imagistice de fracturi de stres, cu săptămâni sau chiar luni înainte de a se prezenta cu o fractură femurală completă. Fracturile sunt de cele mai multe ori bilaterale, prin urmare trebuie examinat și femurul controlateral în cazul pacienților tratați cu bifosfonați la care s-a confirmat apariția unei fracturi de diafiză femurală. De asemeni a fost raportată vindecarea deficitară a acestor fracturi. În cazul pacienților suspectați a avea o fractură femurală atipică trebuie luată în considerare întreruperea administrării de bifosfonați, precum și evaluarea pacientului pe baza raportului beneficiu-risc.

În timpul tratamentului cu bifosfonați, pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice durere la nivelul coapsei, șoldului sau în zona inghinală și orice pacient care prezintă aceste simptome trebuie evaluat pentru o fractură femurală incompletă.

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii specifice de interacțiune, însă în cursul studiilor clinice nu s-au raportat interacțiuni semnificative clinic cu alte medicamente. În studiile de fază III referitoare la osteoporoză, efectuate cu risedronat de sodiu administrat zilnic, utilizarea concomitentă de acid acetilsalicilic sau de



alte antiinflamatoare nesteroidiene a fost raportată de 33% și, respectiv, 45% din pacienți. Într-un studiu de fază III cu administrare de risedronat sodic o dată pe săptămână, efectuat la femei aflate în postmenopauză, utilizarea de acid acetilsalicilic sau de alte antiinflamatoare nesteroidiene a fost raportată de 57% și, respectiv, 40% din pacienți. La pacienții tratați cu risedronat sodic care utilizau concomitent în mod regulat acid acetilsalicilic sau alte antiinflamatoare nesteroidiene (3 sau mai multe zile pe săptămână), incidența evenimentelor adverse la nivelul tractului gastro-intestinal superior a fost similară cu cea observată la pacienții din grupul de control.

Dacă este considerat adecvat, risedronatul sodic poate fi utilizat concomitent cu un tratament de substituție estrogenică (doar la femei).

Administrarea concomitentă a medicamentelor care conțin cationi polivalenți (de exemplu calciu, magneziu, fier și aluminiu) interferează cu absorbția Lorine 35 mg (vezi pct. 4.4).

Risedronatul sodic nu este metabolizat sistemic, nu are efect inductor asupra enzimelor citocromului P-450 și se leagă într-o proporție mică de proteinele plasmatiche.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date suficiente cu privire la utilizarea risedronatului sodic la gravide. Studiile 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 sodic trece în laptele matern. Lorine 35 mg nu trebuie utilizat în timpul sarcinii sau alăptării.

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

Lorine nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

În studiile clinice de faza III, risedronatul sodic a fost studiat la mai mult de 15000 de pacienți. În studiile clinice, majoritatea reacțiilor adverse observate au fost de severitate ușoară sau moderată și, de obicei, nu au necesitat întreruperea tratamentului.

În studiile clinice de fază III efectuate la femei cu osteoporoză aflate în perioada de postmenopauză tratate pe o perioadă de până la 36 luni cu risedronat sodic în doză de 5 mg pe zi (n=5020) sau cărora li s-au administrat placebo (n= 5048), reacțiile adverse raportate și considerate ca posibil sau probabil asociate cu utilizare risedronatului sodic sunt prezentate mai jos conform următoarei convenții (frecvența reacțiilor comparativ cu placebo este precizată în paranteză): foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$).

Tulburări ale sistemului nervos:

Frecvente: cefalee (1,8% comparativ cu 1,4%).

Tulburări oculare:

Mai puțin frecvente: irite*.

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente: constipație (5% 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% 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%), duodenite (0,2% comparativ cu 0,1%), **ulcer** esofagian (0,2% comparativ cu 0,2%).

Rar: glosite (< 0,1% comparativ cu 0,1%), stricturi esofagiene (< 0,1% comparativ cu 0,0%).



Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

Frecvente: dureri musculare și ale oaselor (2,1% comparativ cu 1,9 %).

Investigații diagnostice:

Rare: valori anormale ale testelor funcției ficatului*.

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

În cadrul unui studiu multicentric, cu durata de un an, dublu-orb, care a comparat administrarea zilnică a dozei de risedronat sodic 5 mg (n= 480) cu utilizarea săptămânală a dozei de risedronat sodic 35 mg (n= 485), efectuat la femei aflate în perioada de post-menopauză, cu osteoporoză, profilurile generale de siguranță și tolerabilitate au fost similare.

Au fost raportate următoarele reacții adverse suplimentare, considerate de investigator a fi posibil sau probabil în relație cu medicamentul (incidența mai mare la risedronat sodic în doză de 35 mg, comparativ cu grupul de pacienți cărora li s-a administrat risedronat sodic în doză de 5 mg): tulburări gastro-intestinale (1,6% comparativ cu 1,0%) precum și dureri (1,2% comparativ cu 0,8%).

În studiul efectuat timp de doi ani la bărbații cu osteoporoză, profilul general de siguranță și tolerabilitate a fost similar în grupul tratat cu risedronat sodic și în cel la care s-a administrat placebo. Reacțiile adverse au fost asemănătoare celor observate anterior la femei.

Investigații diagnostice:

La unii pacienți, la începutul tratamentului, s-au observat scăderi tranzitorii, ușoare și asimptomatice ale concentrațiilor plasmatice ale calciului și fosfaților.

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

Tulburări oculare:

Irite și uveite

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

Osteonecroză de maxilar.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Hipersensibilitate și reacții cutanate, inclusiv angioedem, erupție cutanată generalizată, urticarie, reacții cutanate buloase, unele severe, inclusiv sindromul Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică și vasculită leucocitoclastică.

Cădere a părului.

Tulburări ale sistemului imunitar:

Reacție anafilactică.

Tulburări hepatobiliare:

Tulburări hepatice grave. În cele mai multe dintre cazurile raportate, 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 femurale atipice subtrohanteriene și de diafiză femurală (reacții adverse ale 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 <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

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

Ca urmare a unui supradozaj marcat este de așteptat o reducere a concentrației plasmatice a calciului. De asemenea, la unii pacienți pot să apară semne și simptome de hipocalcemie.

Pentru a lega risedronatul și a reduce absorbția de risedronat sodic trebuie administrate lapte sau antiacide care conțin magneziu, calciu sau aluminiu. În cazurile de supradozaj sever poate fi luat în considerare lavajul gastric, pentru a elimina risedronatul sodic neabsorbit.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: bifosfonați, codul ATC: M05BA07

Risedronatul sodic este un bifosfonat piridinilic, care se leagă de hidroxiapatita osoasă și inhibă resorbția osoasă mediată de osteoclaste. Turnover-ul osos este redus, în timp ce activitatea osteoblaștilor și mineralizarea osoasă sunt păstrate. În studiile preclinice, risedronatul sodic a demonstrat o puternică activitate antiosteoclastică și anti-resorbtivă, precum și o creștere dependentă de doză a masei osoase și a rezistenței biomecanice a scheletului.

Activitatea risedronatului sodic a fost confirmată prin măsurarea markerilor biochimici ai turnover-ului osos în cursul studiilor farmacodinamice și clinice. În studiile clinice efectuate la femei aflate în post-menopauză, reducerea markerilor biochimici ai metabolismului osos a fost observată în decurs de 1 lună și a atins valoarea maximă în 3 – 6 luni. După 12 luni de administrare, scăderea valorilor markerilor biochimici ai turnover-ului osos a fost similară în cazul utilizării dozei de risedronat sodic 35 mg o dată pe săptămână și a dozei de risedronat sodic 5 mg pe zi.

În studiile efectuate la bărbații cu osteoporoză, reducerea markerilor biochimici a turnover-ului osos a fost observată cel mai devreme după 3 luni, iar scăderea valorilor a continuat după 24 de luni.

Tratamentul osteoporozei postmenopauză:

O serie de factori de risc au fost asociați osteoporozei post-menopauză, incluzând masă osoasă redusă, densitate minerală osoasă redusă, menopauză precoce, fumatul în antecedente și antecedente heredocolaterale de osteoporoză. Consecințele clinice ale osteoporozei sunt reprezentate de fracturi. Riscul de fracturi crește odată cu numărul factorilor de risc.

Într-un studiu multicentric, cu durata de un an, dublu-orb, efectuat la femeile aflate în post-menopauză, cu osteoporoză (n=480), pe baza efectelor asupra modificărilor medii ale DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare, a fost evidențiat faptul că doza de risedronat sodic 35 mg administrată o dată pe săptămână (n=485) este echivalentă cu doza de risedronat sodic 5 mg administrată zilnic.

În cadrul studiilor clinice efectuate cu risedronat sodic administrat o dată pe zi au fost cercetate efectele risedronatului asupra riscului de fracturi vertebrale și de șold; în aceste studii au fost incluse femei aflate de puțin timp în post-menopauză și femei aflate de mult timp în post-menopauză, cu și fără fracturi.

Au fost studiate atât dozele de 2,5 mg, cât și cele de 5 mg, cu administrare zilnică, la toate grupurile, inclusiv cele de control, administrându-se concomitent suplimente cu calciu și vitamina D (dacă valorile inițiale erau mici). Riscul absolut și riscul relativ de noi fracturi vertebrale și de șold a fost estimat prin folosirea unui sistem de analiză de tip „timpul scurs până la primul eveniment,,.



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

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

- În subgrupul pacienților cu scorul T al DMO la nivelul colului femural $\leq -2,5$ DS (NHANES III) și cel puțin o fractură vertebrală la momentul inițial, risedronatul sodic administrat timp de 3 ani a redus riscul de fractură de șold cu 46%, comparativ cu grupul de control (incidența fracturilor de șold la grupurile de tratament cu dozele de risedronat de sodiu de 2,5 mg și 5 mg analizate împreună a fost de 3,8%, comparativ cu 7,4% în grupul la care s-a administrat placebo).

- Datele obținute sugerează că la paciențele foarte vârstnice (peste 80 de ani) se poate evidenția un grad limitat de protecție. Acest lucru este determinat probabil de importanța crescută a factorilor non-scheletici asupra riscului de fractură de șold, odată cu înaintarea în vârstă. În aceste studii, datele analizate ca fiind criterii secundare finale de evaluare au evidențiat o reducere a riscului de fracturi ale corpurilor vertebrale nou apărute în grupa pacienților cu densitate minerală osoasă mică la nivelul colului femural și fără fracturi ale corpurilor vertebrale, și la paciențele cu densitate minerală osoasă mică la nivelul colului femural cu sau fără fracturi vertebrale.

- Doza de 5 mg risedronat sodic administrată zilnic timp de 3 ani a determinat creșterea densității minerale a oaselor (DMO) la nivelul coloanei vertebrale lombare, colului femural, trohanterului și articulației pumnului comparativ cu grupul de control și a contribuit la menținerea densității osoase la nivelul diafizei radiusului.

- În cursul unei perioade de urmărire de un an, după trei ani de tratament cu doza de risedronat sodic 5 mg administrată zilnic, s-a înregistrat o reversibilitate rapidă a efectului de supresie al risedronatului asupra turnover-ului osos.

- Probele de biopsie osoasă prelevate de la femei aflate în postmenopauză tratate cu doza de risedronat sodic 5 mg, pe o perioadă de 2-3 ani, au evidențiat o scădere moderată previzibilă a turnover-ului osos. Substanța osoasă sintetizată pe parcursul tratamentului cu risedronat sodic a respectat atât structura lamelară normală, cât și mineralizarea normală a osului. Aceste date, precum și reducerea incidenței fracturilor vertebrale asociate osteoporozei la femeile cu osteoporoză, par să sugereze absența efectelor negative asupra calității osului. Constatările endoscopice de la un număr de pacienți cu o serie de tulburări gastro-intestinale moderate și severe, atât în grupul tratat cu risedronat sodic, cât și în grupul

de control, nu au indicat nicio dovadă privind apariția ulcerelor gastrice, duodenale sau esofagiene asociate tratamentului în cadrul niciunuia dintre grupuri, chiar dacă în cadrul grupului tratat cu risedronat s-a constatat apariția mai puțin frecventă a duodenitei.



Tratamentul osteoporozei la bărbați

Într-un studiu cu durată de 2 ani, dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 284 pacienți (risedronat sodic 35 mg, n= 191), administrarea dozei de risedronat sodic 35 mg o dată pe săptămână, a demonstrat eficacitate la bărbații cu osteoporoză (cu vârsta cuprinsă între 36 până la 84 de ani). La toți pacienții s-au administrat suplimente care conțin calciu și vitamina D.

Creșterea densității minerale osoase (DMO) s-a observat cel mai devreme la 6 luni de la inițierea tratamentului cu risedronat sodic. Administrarea săptămânală a dozei de risedronat sodic 35 mg a determinat după 2 ani de tratament creșteri medii ale densității minerale osoase (DMO) la nivelul coloanei vertebrale lombare, colului femural, trohanterului și șoldului, comparativ cu placebo. În acest studiu nu a fost demonstrată eficacitatea prevenirii fracturilor.

Efectele risedronatului asupra osului (creșterea DMO și scăderea BTM) sunt similare la bărbați și femei.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea risedronatului sodic au fost investigate în cadrul unui studiu cu durată de 3 ani (randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, multicentric, paralel cu un grup de studiu cu durată de un an, urmat de un studiu deschis de 2 ani) efectuat la copii și adolescenți cu vârsta de la 4 până la 16 ani cu osteogenesis imperfecta ușoară până la moderată. În acest studiu, la pacienții cu greutatea între 10-30 kg s-a administrat zilnic doza de risedronat 2,5 mg, iar la pacienții cu greutatea peste 30 kg s-a administrat zilnic doza de risedronat 5 mg.

După încheierea fazei de un an a studiului randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, s-a demonstrat o creștere semnificativă statistic a densității minerale osoase (DMO) la nivelul coloanei lombare în grupul la care s-a administrat risedronat, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo; cu toate acestea, s-a observat creșterea numărului de pacienți cu cel puțin o fractură vertebrală morfometrică (identificată cu raze X) în grupul la care s-a administrat risedronat, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. În timpul perioadei dublu-orb de un an, procentul pacienților care au raportat fracturi evidente clinic a fost de 30,9% în grupul la care s-a administrat risedronat și de 49,0% în grupul la care s-a administrat placebo. În perioada studiului deschis, în cadrul căreia la toți pacienții s-a administrat risedronat (din luna 12 până în luna 36), au fost raportate fracturi evidente clinic la 65,3% dintre pacienții randomizați inițial în grupul placebo și la 52,9% dintre pacienții randomizați inițial în grupul de tratament cu risedronat. În concluzie, rezultatele sunt insuficiente pentru a susține utilizarea risedronatului sodic la copii și adolescenți cu osteogenesis imperfecta ușoară până la moderată.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție:

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

Distribuție:

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

Biotransformare:



Nu există dovezi ale metabolizării sistemice a risedronatului sodic.

Eliminare:

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

Clearance-ul renal mediu este de 105 ml/min, iar clearance-ul total mediu este de 122 ml/min, diferența putând fi atribuită, probabil, clearance-ului determinat de adsorbția la nivelul osului. Clearance-ul renal nu depinde de concentrația plasmatică și există o relație de liniaritate între clearance-ul renal și clearance-ul creatininei. Risedronatul neabsorbit se elimină nemodificat prin materiile fecale. După administrarea orală, profilul concentrație plasmatică-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.

Pacienții care utilizează acid acetilsalicilic/AINS

Incidența apariției evenimentelor adverse la nivelul tractului gastro-intestinal superior la persoanele care utilizează regulat acid acetilsalicilic sau AINS (timp de 3 sau mai multe zile, săptămânal), tratate concomitent cu risedronat sodic, a fost asemănătoare celei observate la grupul de control.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de toxicitate efectuate la șobolan și câine s-au observat efecte toxice ale risedronatului sodic la nivelul ficatului, dependente de doză, în principal sub forma unor creșteri a valorilor serice ale enzimelor hepatice, la șobolan aceste creșteri asociindu-se cu modificări histologice. Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută. La șobolan și la câine s-a înregistrat un grad de toxicitate testiculară, la expuneri considerate mai mari față de expunerea terapeutică, la om. La rozătoare s-a observat cu frecvență crescută o incidență dependentă de doză a iritației căilor aeriene superioare. Efecte similare au fost observate și în cazul altor bifosfonați. Au fost înregistrate, de asemenea, efecte asupra tractului respirator inferior în cursul studiilor pe termen lung efectuate la rozătoare, însă semnificația clinică a acestor observații nu este clară. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere, după expuneri similare expunerii clinice, s-au observat modificări ale osificării la nivelul sternului și/sau craniului fetoșilor șobolanilor tratați, precum și hipocalcemie și mortalitate la femelele gestante care au fătat. Nu s-au descoperit dovezi de teratogenitate la doze de 3,2 mg/kg și zi la șobolan și de 10 mg/kg și zi la iepure, însă există date numai pentru un număr mic de iepuri. Toxicitatea maternă a împiedicat testarea unor doze mai mari. Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice privind genotoxicitatea și carcinogenitatea.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucle :

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Crospovidonă
Stearat de magneziu

Film:

Oxid galben de fer (E 172)
Oxid roșu de fer (E 172)
Hipromeloză
Hidroxipropilceluloză
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 400
Macrogol 8000



6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere de culoare albă din PVC-PVDC/folie din aluminiu.
Blisterele conțin 2, 4 sau 12 comprimate filmate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice SA
Str. Valea Lupului nr. 1, 707410 Iași, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7140/2014/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Noiembrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2014