

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Risadican, 75 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 75 mg sodu ryzedronianu (*Natrii risedronas*) w postaci sodu ryzedronianu jednowodnego, co odpowiada 69,6 mg kwasu ryzedronowego.

Substancje pomocnicze:

Każda tabletką powlekana zawiera 299,8 mg laktozy jednowodnej (co odpowiada 284,8 mg laktozy bezwodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana

Różowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletką powlekana, oznakowana „R 75” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet ze zwiększonym ryzykiem złamań (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecaną dawką u dorosłych jest jedna tabletką 75 mg, przyjmowana doustnie przez dwa kolejne dni w miesiącu. Pierwszą tabletkę należy przyjmować tego samego dnia w każdym miesiącu, a drugą tabletkę następnego dnia.

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia osteoporozy bisfosfonianami. Konieczność dalszego leczenia należy okresowo weryfikować indywidualnie na podstawie korzyści i potencjalnego ryzyka związanego ze stosowaniem produktu Risadican, zwłaszcza jeśli trwa ono 5 lub więcej lat.

Pokarm oraz wielowartościowe kationy wpływają na wchłanianie sodu ryzedronianu (patrz punkt 4.5), dlatego w celu zapewnienia odpowiedniego wchłaniania tabletkę należy przyjmować przed śniadaniem: co najmniej 30 minut przed pierwszym posiłkiem, zażyciem innych leków lub napojem (innym niż zwykła woda) w danym dniu. Jedynym płynem, którym można popić tabletkę z ryzedronianem, jest zwykła woda. Należy pamiętać, że niektóre wody mineralne mogą zawierać większe stężenie wapnia, dlatego nie należy ich używać (patrz punkt 5.2).

Pacjentki należy poinstruować, aby w razie pominięcia dawki produktu przyjęły jedną tabletkę rano następnego dnia po przypomnieniu sobie o tym, jeśli do przyjęcia tabletki zaplanowanej na następny miesiąc pozostało więcej niż 7 dni. Następnie należy powrócić do przyjmowania tabletek przez dwa kolejne dni miesiąca, zaczynając od uprzednio wybranego dnia.

Jeśli do przyjęcia tabletek zaplanowanych na następny miesiąc pozostało mniej niż 7 dni, pacjentka powinna odczekać do tego terminu i powrócić do przyjmowania tabletek przez dwa kolejne dni miesiąca, zaczynając od uprzednio wybranego dnia.

Nie należy przyjmować trzech tabletek w tym samym tygodniu.

Tabletkę należy połknąć w całości, bez ssania lub żucia. W celu ułatwienia przemieszczania się tabletki do żołądka, produkt należy przyjmować w pozycji stojącej, popijając szklanką zwykłej wody (>120 ml). Po przyjęciu tabletki nie należy kłaść się przez 30 minut (patrz punkt 4.4).

Należy rozważyć stosowanie preparatów wapnia i witaminy D, jeśli zawartość tych składników w diecie nie jest wystarczająca.

Pacjentki w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest konieczne, gdyż biodostępność, dystrybucja i eliminacja u osób w podeszłym wieku (>60 lat) i u osób młodszych była zbliżona.

Dotyczy to również kobiet po menopauzie w wieku 75 lat i starszych.

Zaburzenia czynności nerek

Zmiana dawkowania u pacjentek z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna. U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) stosowanie sodu ryzedronianu jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania sodu ryzedronianu u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na niedostateczną ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz także punkt 5.1).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na sodu ryzedronian lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Hipokalcemia (patrz punkt 4.4).
- Ciąża i karmienie piersią.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pokarm, napoje (inne niż zwykła woda) oraz produkty lecznicze zawierające wielowartościowe kationy (takie jak wapń, magnez, żelazo i glin) zaburzają wchłanianie bisfosfonianów, dlatego nie należy ich przyjmować w tym samym czasie, co ryzedronian (patrz punkt 4.5). W celu uzyskania zamierzonej skuteczności produktu leczniczego konieczne jest ściśle przestrzeganie zaleconego dawkowania (patrz punkt 4.2).

Skuteczność bisfosfonianów w leczeniu osteoporozy obserwuje się w przypadku małej gęstości mineralnej kości i (lub) najczęściej występujących złamań.

Podeszły wiek lub same kliniczne czynniki ryzyka złamań nie są wystarczającą podstawą do rozpoczęcia leczenia osteoporozy bisfosfonianem.

Nietypowe złamania kości udowej

Opisywano nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej podczas leczenia bisfosfonianami, zwłaszcza u pacjentów leczonych długotrwale z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą wystąpić w każdym miejscu wzdłuż całego trzonu kości udowej, od bezpośrednio poniżej krętarza mniejszego kości udowej do okolicy nadkłykciowej. Złamania takie występują w wyniku nieznacznego urazu lub nawet bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub w pachwinie, często związany z cechami obrazowymi złamania z przeciężenia,

na tygodnie lub miesiące przed stwierdzeniem pełnego złamania kości udowej. Opisane złamania są często obustronne, dlatego u pacjentów leczonych bisfosfonianami, z utrzymującym się złamaniem trzonu kości udowej, należy kontrolować stan kości przeciwstronnej. Opisywano również słabe gojenie się takich złamań. Jeśli podejrzewane jest atypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć przerwanie leczenia bisfosfonianem do czasu oceny stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stosunek korzyści do ryzyka dla danego przypadku.

Pacjentom otrzymującym bisfosfonian należy zalecić zgłaszanie każdego przypadku bólu uda, biodra lub w pachwinie, a u każdego pacjenta z takimi objawami należy sprawdzić, czy nie nastąpiło niepełne złamanie kości udowej.

Ograniczona jest ilość danych potwierdzających skuteczność bisfosfonianów, w tym sodu ryzedronianu, u pacjentek w bardzo podeszłym wieku (powyżej 80 lat), patrz punkt 5.1.

Stosowanie bisfosfonianów wiązało się z zapaleniem błony śluzowej przełyku, żołądka, owrzodzeniem błony śluzowej przełyku, żołądka i dwunastnicy. Dlatego należy zachować ostrożność u następujących pacjentek:

- z chorobami przełyku zaburzającymi pasaż przełykowy (np. zwężeniem lub achalazją) w wywiadzie,
- które nie są w stanie utrzymać pozycji pionowej przez co najmniej 30 minut od przyjęcia tabletki,
- z czynnymi lub niedawno przebytymi chorobami przełyku lub górnego odcinka przewodu pokarmowego (w tym z rozpoznaniem przełykiem Barretta).

Lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien zwrócić uwagę pacjentce na zalecenia dotyczące dawkowania oraz konieczność informowania o każdym objawie przedmiotowym lub podmiotowym, który mógłby wskazywać na chorobę przełyku. Pacjentki należy pouczyć o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza w przypadku rozwoju objawów podrażnienia przełyku, takich jak trudności lub ból podczas połykania, ból zamostkowy, wystąpienie lub zaostrzenie zgagi.

Przed rozpoczęciem leczenia ryzedronianem należy wyrównać hipokalcemię i leczyć inne zaburzenia gospodarki kostnej i mineralnej (np. niedoczynność przytarczyc, niedobór witaminy D)

U pacjentów z rakiem, u których schematy leczenia obejmowały bisfosfoniany podawane głównie drogą dożylną, opisywano występowanie martwicy kości żuchwy, na ogół związanej z ekstrakcją zęba i (lub) miejscowym zakażeniem (włącznie z zapaleniem szpiku). U wielu z nich stosowano również chemioterapię i kortykosteroidy. Martwica kości żuchwy występowała również u pacjentów z osteoporozą, którzy otrzymywali bisfosfoniany doustnie.

U pacjentów z występującymi jednocześnie czynnikami ryzyka (takimi jak rak, chemioterapia, radioterapia, leczenie kortykosteroidami, nieprawidłowa higiena jamy ustnej), przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami należy rozważyć wykonanie badania stomatologicznego, uwzględniającego zasady prawidłowej profilaktyki stomatologicznej.

Jeśli to możliwe, w trakcie leczenia należy unikać u tych pacjentów inwazyjnego leczenia stomatologicznego. U pacjentów, u których stwierdzono martwicę kości żuchwy w trakcie terapii bisfosfonianami, chirurgiczne zabiegi stomatologiczne mogą zaostrzyć przebieg choroby. Brak dostępnych badań, które wskazywałyby, czy przerwanie leczenia bisfosfonianami w razie konieczności wykonania zabiegu stomatologicznego zmniejsza ryzyko martwicy kości żuchwy. Lekarz powinien ustalić indywidualny plan leczenia każdego pacjenta w oparciu o ocenę stosunku potencjalnych korzyści do ryzyka terapii.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji, ale w trakcie badań klinicznych nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie interakcji z innymi produktami leczniczymi.

W badaniach III fazy dotyczących stosowania sodu ryzedronianu raz na dobę w leczeniu osteoporozy 33% pacjentek stosowało kwas acetylosalicylowy, a 45% pacjentek niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). W badaniach III fazy porównujących przyjmowanie przez kobiety po menopauzie ryzedronianu w dawce 75 mg przez dwa kolejne dni w miesiącu i 5 mg na dobę, kwas acetylosalicylowy lub NLPZ przyjmowało 54,8% pacjentek. Odsetek pacjentek, u których wystąpiły działania niepożądane dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego w badanych grupach był podobny, niezależnie od przyjmowania NLPZ i kwasu acetylosalicylowego.

Sodu ryzedronian można stosować jednocześnie z suplementacją estrogenami, jeśli jest to wskazane.

Jednoczesne przyjmowanie produktów leczniczych zawierających wielowartościowe kationy (tj. wapń, magnez, żelazo i glin) zakłóca wchłanianie sodu ryzedronianu (patrz punkt 4.4).

Sodu ryzedronian nie podlega ogólnoustrojowym przemianom metabolicznym, nie indukuje enzymów cytochromu P450 i w niewielkim stopniu wiąże się z białkami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania sodu ryzedronianu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Badania na zwierzętach wskazują, że niewielkie ilości sodu ryzedronianu przenikają do mleka matki.

Sodu ryzedronianu nie wolno stosować w okresie ciąży lub karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie obserwowano wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Sodu ryzedronian był oceniany w badaniach klinicznych III fazy z udziałem ponad 15 000 pacjentów. Większość działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych miała lekki do umiarkowanego przebieg i zwykle nie wymagała przerwania leczenia.

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych III fazy u kobiet z osteoporozą po menopauzie otrzymujących do 36 miesięcy sodu ryzedronian w dawce 5 mg/dobę (n=5020) lub placebo (n=5048) i które uznano za możliwe lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem sodu ryzedronianem, zostały wymienione niżej według następującej konwencji (częstość zdarzeń w porównaniu z placebo podano w nawiasach): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$; $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy (1,8% vs. 1,4%)

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zapalenie tęczówki*

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaparcie (5,0% vs. 4,8%), niestrawność (4,5% vs. 4,1%), nudności (4,3% vs. 4,0%), ból brzucha (3,5% vs. 3,3%), biegunka (3,0% vs. 2,7%)

Niezbyt często: zapalenie błony śluzowej żołądka (0,9% vs. 0,7%), zapalenie błony śluzowej przełyku (0,9% vs. 0,9%), trudności w połykaniu (0,4% vs. 0,2%), zapalenie błony śluzowej dwunastnicy (0,2% vs. 0,1 %), owrzodzenie przełyku (0,2% vs. 0,2%)
Rzadko: zapalenie języka (<0,1% vs. 0,1%), zwężenie przełyku (<0,1% vs. 0,0%)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle mięśniowo-kostne (2,1% vs. 1,9%)

Badania diagnostyczne

Rzadko: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby*

* Przypadki bez związku z badaniami III fazy u pacjentek z osteoporozą; częstość w oparciu o działania niepożądane/wyniki badań laboratoryjnych/dane po ponownym podaniu produktu w ramach wcześniejszych badań klinicznych.

W trwającym 2 lata, wieloośrodkowym badaniu z podwójnie ślepą próbą, porównującym sodu ryzedronian w dawce 5 mg na dobę (n=613) i 75 mg przez 2 kolejne dni w miesiącu (n=616) u kobiet po menopauzie z osteoporozą, ogólne profile bezpieczeństwa były podobne. Zgłaszano następujące działania niepożądane, których związek z leczeniem został określony przez badaczy jako możliwy lub prawdopodobny (i które występowały częściej w grupie otrzymującej sodu ryzedronian w dawce 75 mg niż w grupie otrzymującej 5 mg):

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka (1,5% vs. 0,8%), wymioty (1,3% vs. 1,1%)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle stawów (1,5% vs. 1,0%), bóle kostne (1,1% vs. 0,5%) oraz ból kończyny (1,1% vs. 0,5%)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: reakcje ostrej fazy, tj. gorączka i (lub) objawy grypopodobne (w ciągu 5 dni od podania pierwszej dawki) (0,6% vs. 0,0%)

Badania diagnostyczne

U niektórych pacjentek na początku leczenia obserwowano przemijające, bezobjawowe i niewielkie zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy.

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane (występujące rzadko):

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane leków należących do klasy bisfosfonianów).

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano następujące dodatkowe działania niepożądane (częstość nieznana):

Zaburzenia oka: zapalenie tęczówki, zapalenie błony naczyniowej oka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: martwica kości szczęki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: nadwrażliwość i reakcje skórne, w tym obrzęk naczynioruchowy, uogólniona wysypka, pokrzywka i pęcherze skórne, niektóre o ciężkim przebiegu, w tym pojedyncze przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka i leukoklastycznego zapalenia naczyń. Wypadanie włosów.

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: ciężkie zaburzenia czynności wątroby. W większości przypadków dotyczyły pacjentek, które przyjmowały również inne leki wywołujące zaburzenia czynności wątroby.

4.9 Przedawkowanie

Nie są dostępne dokładne informacje dotyczące leczenia przedawkowania sodu ryzedronianu.

Po znacznym przedawkowaniu można spodziewać się zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy. U niektórych pacjentek mogą również wystąpić objawy przedmiotowe i podmiotowe hipokalcemii.

W celu związania sodu ryzedronianu i zmniejszenia jego wchłaniania należy podać mleko lub leki zobojętniające, zawierające magnez, wapń lub glin. W razie znacznego przedawkowania można rozważyć płukanie żołądka w celu usunięcia niewchłoniętego sodu ryzedronianu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: bisfosfoniany
Kod ATC: MO5BA07

Sodu ryzedronian jest pirydynylobisfosfonianem, który wiąże się z hydroksyapatytami kości i hamuje resorpcję kości przez osteoklasty. Obrót metaboliczny zmniejsza się, podczas gdy aktywność osteoblastów i mineralizacja kości są zachowane. W badaniach nieklinicznych sodu ryzedronian silnie hamował osteoklasty i wykazywał właściwości przeciwresorpcyjne oraz w sposób zależny od dawki zwiększał masę kostną, a także biomechaniczną wytrzymałość szkieletu. Działanie sodu ryzedronianu zostało potwierdzone pomiarem biochemicznych markerów obrotu kostnego podczas badań farmakodynamicznych i klinicznych. W badaniach u kobiet po menopauzie w ciągu miesiąca nastąpiło zmniejszenie wartości biochemicznych markerów obrotu kostnego, które osiągnęło maksimum po 3 do 6 miesięcy. W trwającym 2 lata badaniu podobne zmniejszenie wartości markerów biochemicznych przebudowy kości (wydalania w moczu usieciowanego fragmentu N-terminalnego telopeptydu kolagenu oraz aktywności frakcji kostnej fosfatazy zasadowej) wykazano po 24 miesiącach u pacjentek przyjmujących tabletki sodu ryzedronianu w dawce 75 mg przez dwa kolejne dni w miesiącu lub w dawce 5 mg na dobę.

Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej

Wiele czynników ryzyka wiąże się z osteoporozą pomenopauzalną, w tym mała masa kostna, mała gęstość mineralna kości, wcześniejsze złamania kości, wczesna menopauza, palenie tytoniu, picie alkoholu oraz osteoporoza w wywiadzie rodzinnym. Klinikną konsekwencją osteoporozy jest złamanie kości. Ryzyko złamań zwiększa się wraz z ilością czynników ryzyka.

Na podstawie wpływu na średnią zmianę gęstości mineralnej (ang. BMD) kręgów lędźwiowych stwierdzoną u kobiet po menopauzie z osteoporozą w trwającym dwa lata wieloośrodkowym badaniu z podwójnie ślepą próbą wykazano, że sodu ryzedronian w dawce 75 mg (n=524) przyjmowany przez dwa kolejne dni w miesiącu był równie skuteczny co ryzedronian w dawce 5 mg raz na dobę (n=527). U pacjentek obu grup średnia gęstość mineralna kręgów lędźwiowych po 6, 12 i 24 miesiącach zwiększyła się w sposób znaczący statystycznie w stosunku do wartości początkowych.

Program badań klinicznych, który oceniał wpływ sodu ryzedronianu podawanego raz na dobę na ryzyko złamań szyjki kości udowej i trzonów kręgów, obejmował kobiety we wczesnym i późnym okresie po menopauzie, ze złamaniami i bez złamań. Badano dawki dobowe 2,5 mg i 5 mg, a pacjentki wszystkich grup (w tym grup kontrolnych) otrzymywały wapń i witaminę D (jeśli ich stężenia początkowe były małe).

Bezwzględne i względne ryzyko nowych złamań szyjki kości udowej i trzonów kręgów oceniano analizując czas, jaki upłynął do pierwszego złamania.

Do dwóch kontrolowanych placebo badań (n=3661) zakwalifikowano kobiety po menopauzie w wieku poniżej 85 lat, ze złamaniami trzonów kręgów. Sodu ryzedronian w dawce 5 mg/dobę podawany przez 3 lata zmniejszał ryzyko nowych złamań trzonów kręgów w porównaniu do grupy kontrolnej. U kobiet z co najmniej dwoma lub co najmniej jednym złamaniem trzonu zmniejszenie względnego ryzyka wynosiło, odpowiednio, 49% i 41% (odsetek nowych złamań trzonów kręgów w grupie otrzymującej sodu ryzedronian wynosił odpowiednio 18,1% i 11,3%, a w grupie otrzymującej placebo odpowiednio 29,0% i 16,3%). Skutek leczenia był zauważalny już pod koniec pierwszego roku leczenia. Wykazano również korzystne działanie u kobiet z wielokrotnymi złamaniami przed rozpoczęciem leczenia. Sodu ryzedronian w dawce 5 mg/dobę zmniejszał również roczny ubytek wysokości pacjentek w stosunku do grupy kontrolnej.

W dwóch dalszych kontrolowanych placebo badaniach uczestniczyły kobiety po menopauzie w wieku powyżej 70 lat ze złamaniami lub bez złamań trzonów kręgów. Do badań włączono kobiety w wieku 70-79 lat, u których wskaźnik gęstości mineralnej szyjki kości udowej (ang. BMD T-score) wynosił <- 3 OS (przedział określony przez wytwórcę odpowiada -2,5 OS wg skali NHANES III - National Health and Nutrition Examination Surveys) i z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka. Kobiety w wieku powyżej 80 lat mogły zostać zakwalifikowane do badania na podstawie co najmniej jednego nieskieletowego czynnika ryzyka złamania szyjki kości udowej lub małej gęstości szyjki kości udowej. Skuteczność sodu ryzedronianu wobec placebo ma znamienność statystyczną jedynie wtedy, gdy analizuje się łączne wyniki dla dwóch grup badanych (2,5 mg i 5 mg). Następujące wyniki oparte są jedynie na analizie *a-posteriori* podgrup, określonej przez praktykę kliniczną i aktualne definicje osteoporozy:

- W podgrupie pacjentek ze wskaźnikiem gęstości mineralnej kości szyjki kości udowej <-2,5 OS (NHANES III) i z co najmniej jednym złamaniem trzonu kręgu przed leczeniem, sodu ryzedronian podawany przez 3 lata zmniejszał ryzyko złamania szyjki kości udowej o 46% w stosunku do grupy kontrolnej (odsetek złamań szyjki kości udowej w połączonych grupach sodu ryzedronianu 2,5 mg i 5 mg, wynosił 3,8%, a w grupie placebo 7,4%);
- Dane wskazują, że u osób w bardzo podeszłym wieku (>80 lat) można obserwować bardziej ograniczoną ochronę niż przedstawiono wyżej. Może to być spowodowane rosnącym wraz z wiekiem znaczeniem nieskieletowych czynników ryzyka złamania szyjki kości udowej.

W badaniach tych analiza drugorzędowych punktów końcowych wykazała zmniejszenie ryzyka nowych złamań trzonów kręgów w grupie pacjentek z małą wartością BMD dla szyjki kości udowej bez złamań trzonów kręgów oraz u pacjentek z małą wartością BMD dla szyjki kości udowej ze złamaniami i bez złamań kręgów.

Sodu ryzedronian stosowany przez 3 lata w dawce 5 mg/dobę zwiększał (w porównaniu z grupą kontrolną) gęstość mineralną kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjce kości udowej, krętarzu i nadgarstku oraz zapobiegał utracie masy kostnej trzonu kości promieniowej.

Podczas rocznej obserwacji pacjentek, u których zakończono trzyletni okres leczenia sodu ryzedronianem w dawce dobowej 5 mg, stwierdzono szybkie odwrócenie hamującego działania sodu ryzedronianu na obrót metaboliczny kości.

Badanie biopłatów tkanki kostnej u kobiet po menopauzie, leczonych przez 2 do 3 lat sodu ryzedronianem w dawce dobowej 5 mg, potwierdziła spodziewane umiarkowane zmniejszenie obrotu metabolicznego kości. Kość wytworzona podczas leczenia sodu ryzedronianem miała prawidłową strukturę beleczkową i mineralizację. Wydaje się, że dane te razem ze zmniejszeniem częstości zależnych od osteoporozy złamań trzonów kręgów u kobiet z osteoporozą wskazują na brak szkodliwego wpływu na jakość kości.

Badania endoskopowe w grupie pacjentek z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami przewodności pokarmowej zarówno w grupie otrzymującej sodu ryzedronian, jak i w grupie kontrolnej, nie dowiodły związanego z leczeniem zwiększonego ryzyka wrzodu żołądka, dwunastnicy lub przełyku, chociaż

u pacjentek otrzymujących sodu ryzedronianu niezbyt często obserwowano zapalenie błony śluzowej dwunastnicy.

Dzieci i młodzież

Trwa badanie dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności sodu ryzedronianu u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do mniej niż 16 lat z wrodzoną łamliwością kości. Po zakończeniu jego jednorocznej, randomizowanej, kontrolowanej placebo fazy z podwójnie ślełą próbą, wykazano znaczące statystycznie zwiększenie gęstości mineralnej kręgów lędźwiowych w grupie otrzymującej ryzedronian w porównaniu z grupą placebo, jednak również w tej grupie stwierdzono zwiększoną w porównaniu z grupą placebo liczbę co najmniej 1 nowego morfometrycznie (rozpoznanego w badaniu rentgenowskim) złamania kręgu. Ogólnie, uzyskane wyniki nie uzasadniają stosowania sodu ryzedronianu u dzieci i młodzieży z wrodzoną łamliwością kości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym wchłanianie następuje stosunkowo szybko ($t_{\max}$ około 1 godziny) i jest niezależne od dawki w zakresie badanych dawek (badanie po jednorazowym podaniu dawek od 2,5 mg do 30 mg, badanie po podaniu wielokrotnych dawek dobowych od 2,5 mg do 5 mg i do 75 mg przez 2 kolejne dni w miesiącu). Średnia biodostępność produktu z tabletki wynosi 0,63% i zmniejsza się, gdy sodu ryzedronianu podawany jest z pokarmem. W porównaniu z 4-godzinnym poszczeniem po przyjęciu dawki leku, biodostępność zmniejsza się odpowiednio o około 50% i 30%, gdy śniadanie spożywane jest po 30 minutach lub po 1 godzinie od zażycia tabletki sodu ryzedronianu. Wykazano, że popicie tabletki o mocy 75 mg twardą wodą zmniejsza biodostępność ryzedronianu o około 60% w porównaniu do wody miękkiej. Biodostępność jest podobna u mężczyzn i u kobiet.

Dystrybucja

U ludzi średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 6,3 l/kg. Wiązanie z białkami osocza w około 24%.

Metabolizm

Nie stwierdzono ogólnoustrojowego metabolizmu sodu ryzedronianu.

Wydalenie

Około połowy wchłoniętej dawki wydalone jest w moczu w ciągu 24 godzin, a 85% dawki podanej dożylnie stwierdza się w moczu po 28 dniach. Średni klirens nerkowy wynosi 105 ml/min, a średni klirens całkowity 122 ml/min. Różnica wynika prawdopodobnie z klirensu związanego z wchłanianiem do kości. Klirens nerkowy nie zależy od stężenia produktu leczniczego, a zależność między klirensiem nerkowym a klirensiem kreatyniny jest liniowa. Niewchłonięty sodu ryzedronian wydalany jest z kałem. Krzywa zależności stężenia od czasu po podaniu doustnym wskazuje na 3 fazy eliminacji z końcowym okresem półtrwania 480 godzin.

Szczególne grupy pacjentek

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.

Pacjentki przyjmujące kwas acetylosalicylowy lub inne NLPZ

Częstość działań niepożądanych w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego u osób przyjmujących regularnie kwas acetylosalicylowy lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (przez 3 lub więcej dni w tygodniu) i leczonych sodu ryzedronianem była podobna, jak w grupie kontrolnej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych u szczurów i psów obserwowano zależne od dawki, toksyczne działanie sodu ryzedronianu na wątrobę, głównie w postaci zwiększenia aktywności enzymów

wątrobowych oraz zmian histopatologicznych u szczurów. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. U szczurów i psów otrzymujących dawki uznane za przekraczające dawki lecznicze stosowane u ludzi, wystąpiło działanie uszkodzające jądra. U gryzoni obserwowano zależne od dawki, częste przypadki podrażnienia górnych dróg oddechowych. Podobne działanie obserwowano podczas stosowania innych bisfosfonianów. Podczas długotrwałych badań na gryzoniach obserwowano również wpływ na dolne drogi oddechowe, chociaż kliniczne znaczenie tego działania nie jest jasne. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję, przy ekspozycji bliskiej narażeniu klinicznemu, obserwowano zaburzenia kostnienia mostka i (lub) czaszki płodu u szczurów oraz hipokalcemię i umieralność wśród ciężarnych samic w grupie oczekującej na poród. Nie dowiedziono działania teratogennego dawki 3,2 mg/kg mc./dobę u szczurów i 10 mg/kg mc./dobę u królików, chociaż dostępne dane pochodzą od małej grupy królików. Większych dawek nie badano ze względu na toksyczność dla matek. Badania działania genotoksycznego i rakotwórczego nie wykazały żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu stearylofumaran
Magnezu stearynian

Otoczka Opadry Pink 03B34103

Hypromeloza 6cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Blistry zawierają 2, 4, 6, 8 lub 12 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania.

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 19558

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

2011-12-29

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2012-12-27