

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Actonel, 35 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 35 mg sodu ryzedronianu (*Risedronatum natricum*), co odpowiada 32,5 mg kwasu ryzedronowego.

Substancje pomocnicze: każda tabletka powlekana zawiera laktozę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Owalne jasno pomarańczowe tabletki powlekane z napisem "RSN" na jednej stronie i "35 mg" na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej w celu zmniejszenia ryzyka złamań trzonów kręgow.

Leczenie rozpoznanej osteoporozy pomenopauzalnej w celu zmniejszenia ryzyka złamań szyjki kości udowej (patrz punkt 5.1).

Leczenie osteoporozy u mężczyzn z dużym ryzykiem złamań (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecaną dawką dla dorosłych jest jedna tabletka 35 mg doustnie, jeden raz w tygodniu. Tabletkę należy przyjmować w tym samym dniu każdego tygodnia. Wchłanianie sodu ryzedronianu zaburzone jest przez pokarm, tak więc, aby zapewnić prawidłowe wchłanianie, pacjent powinien przyjmować produkt leczniczy Actonel 35 mg:

- Przed śniadaniem: co najmniej 30 minut przed pierwszym w danym dniu posiłkiem, innym produktem leczniczym lub napojem (innym niż zwykła woda).

Pacjenta należy poinstruować, że jeśli dawka produktu leczniczego zostanie pominięta, należy przyjąć jedną tabletkę produktu Actonel 35 mg w dniu, w którym pacjent sobie o tym przypomni. Pacjent powinien powrócić do przyjmowania produktu jeden raz w tygodniu, w dniu, w którym zwykle go przyjmował. Nie wolno przyjmować dwóch tabletek tego samego dnia.

Tabletkę należy połknąć w całości, bez ssania lub rozgryzania. Aby umożliwić szybkie dotarcie tabletki do żołądka, produkt leczniczy Actonel 35 mg należy przyjmować w pionowej pozycji, popijając szklanką zwykłej wody (≥ 120 ml). Pacjent przez 30 minut po przyjęciu tabletki nie powinien się kłaść (patrz punkt 4.4).

W przypadku niewystarczającej podaży wapnia i witaminy D w diecie, należy rozważyć przyjmowanie odpowiednich produktów uzupełniających.

Pacjenci w podeszłym wieku: nie jest wymagane dostosowanie dawki, ponieważ biodostępność, dystrybucja i eliminacja są podobne u osób w podeszłym wieku (>60 lat) i u osób młodszych. Dotyczy to również kobiet w wieku pomenopauzalnym w bardzo podeszłym wieku, 75 lat i powyżej.

MINISTERSTWO ZDROWIA

Departament Polityki Lekowej i Farmacji

00-952 Warszawa

ul. Młodsza 15

Zaburzenia czynności nerek: dostosowanie dawki u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek nie jest konieczne. Stosowanie sodu ryzedronianu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Actonel 35 mg u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na sodu ryzedronian lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Hipokalcemia (patrz punkt 4.4).

Ciąża i okres karmienia piersią.

Ciężka niewydolność 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) wpływają na wchłanianie bisfosfonianów i nie należy przyjmować ich w tym samym momencie co produkt leczniczy Actonel 35 mg (patrz punkt 4.5). W celu osiągnięcia zamierzonego działania produktu leczniczego konieczne jest postępowanie ściśle z zaleceniami instrukcji przyjmowania produktu (patrz punkt 4.2).

Skuteczność bisfosfonianów w leczeniu osteoporozy obserwowana jest w przypadku małej gęstości mineralnej kości i (lub) najczęściej występujących złamaniach.

Podeszły wiek lub występowanie jedynie klinicznych czynników ryzyka złamań nie mogą stanowić podstawy do rozpoczęcia leczenia osteoporozy za pomocą bisfosfonianu.

Dane potwierdzające skuteczność bisfosfonianów, w tym również ryzedronianu, u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 80 lat) są ograniczone (patrz punkt 5.1).

Bisfosfoniany mogą wywoływać zapalenie błony śluzowej przełyku, żołądka, owrzodzenie błony śluzowej przełyku, żołądka i dwunastnicy. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność stosując sodu ryzedronian:

- u pacjentów, u których wystąpiły w przeszłości choroby przełyku zaburzające pasaż przełykowy, np. zwężenie lub achalazja,
- u pacjentów, którzy nie są w stanie utrzymać pozycji pionowej przez co najmniej 30 minut od przyjęcia tabletki,
- u pacjentów z czynnymi lub w wywiadzie chorobami przełyku lub górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Lekarz przepisując produkt powinien podkreślić konieczność zwrócenia uwagi przez pacjenta na ściśle przestrzeganie instrukcji dotyczącej sposobu przyjmowania produktu oraz informowanie o każdym objawie mogącym wskazywać na chorobę przełyku. Pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza w sytuacji gdy zaobserwują rozwój objawów podrażnienia przełyku, takich jak: trudności w połykaniu, ból podczas połykania, ból zamostkowy lub pojawiająca się lub zwiększająca się zgaga.

Leczenie hipokalcemii powinno być przeprowadzone przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Actonel 35 mg. Inne zaburzenia metabolizmu kości i przemiany mineralnej (np. zaburzenia czynności przytarczyc, niedobór witaminy D) należy leczyć w okresie rozpoczynania terapii produktem leczniczym Actonel 35 mg.

Martwica kości szczęki, najczęściej powiązana z ekstrakcją zębów i (lub) miejscowym zakażeniem (z zapaleniem szpiku włącznie) została opisana u pacjentów z rakiem i będących w trakcie leczenia z uwzględnieniem początkowego dożylnego podania bisfosfonianów. Wielu z pacjentów otrzymywało również chemioterapię i kortykosteroidy. Istnieją również doniesienia o przypadkach martwicy kości szczęki u pacjentów z osteoporozą, leczonych podawanymi doustnie bisfosfonianami.

U pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka (np. rak, chemioterapia, radioterapia, leczenie kortykosteroidami, niewłaściwa higiena jamy ustnej) przed rozpoczęciem terapii bisfosfonianami należy rozważyć badanie stomatologiczne wraz z zastosowaniem odpowiedniej profilaktyki dentystycznej.

W trakcie leczenia u tych pacjentów powinno się, o ile to możliwe, unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. U pacjentów, u których wystąpi martwica kości szczęki w trakcie leczenia bisfosfonianami, zabiegi stomatologiczne mogą prowadzić do zaostrzenia stanu. Brak dostępnych danych sugerujących, czy zaprzestanie leczenia bisfosfonianami u pacjentów wymagających leczenia stomatologicznego zmniejsza ryzyko martwicy kości szczęki.

Lekarz powinien dobrać metodę leczenia indywidualnie dla każdego pacjenta biorąc pod uwagę stan kliniczny oraz oceniając korzyści i ryzyko danej metody.

Produkt zawiera w składzie laktozę. U pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinno się stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono ukierunkowanych badań klinicznych dotyczących interakcji sodu ryzedronianu z innymi produktami leczniczymi, jednakże podczas badań klinicznych nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie interakcji z innymi produktami leczniczymi. W badaniach III fazy dotyczących stosowania sodu ryzedronianu w leczeniu osteoporozy, 33 % pacjentek stosowało kwas acetylosalicylowy, a 45 % pacjentek - niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). W badaniach III fazy dotyczących podawania produktu jeden raz w tygodniu, z udziałem kobiet w wieku pomenopauzalnym, kwas acetylosalicylowy stosowało 57 % pacjentek, a NLPZ – 40 %. Wśród regularnie przyjmujących kwas acetylosalicylowy lub NLPZ (3 lub więcej dni w tygodniu), ilość przypadków działań niepożądanych dotyczących górnego odcinka przewodu pokarmowego, w grupie pacjentów leczonych sodu ryzedronianem była podobna jak w grupie kontrolnej.

Jeśli konieczne, sodu ryzedronian może być stosowany równocześnie z suplementacją estrogenami (tylko u kobiet).

Równoczesne przyjmowanie produktów leczniczych zawierających wielowartościowe kationy (takie jak wapń, magnez, żelazo i glin) wpływa na wchłanianie produktu leczniczego Actonel 35 mg (patrz punkt 4.4).

Sodu ryzedronian nie podlega ogólnoustrojowym przemianom metabolicznym, nie indukuje enzymów cytochromu P-450 i wykazuje małe powinowactwo do wiązania się z białkami.

4.6 Ciąża i laktacja

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. Produkt leczniczy Actonel 35 mg nie może być stosowany u kobiet w okresie ciąży i karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Sodu ryzedronian był stosowany w badaniach klinicznych III fazy u ponad 15 000 pacjentów. Większość działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych była łagodna lub umiarkowana i zwykle nie wymagała przerwania leczenia.

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych III fazy u kobiet z osteoporozą po menopauzie leczonych do 36 miesięcy ryzedronianem w dawce 5 mg/dobę (n=5020) lub placebo (n=5048) i uznane za możliwe lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem sodu ryzedronianu są wymienione poniżej stosując następującą konwencję (częstość zdarzeń w porównaniu z placebo podano w nawiasach): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$; $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: ból głowy (1,8% w porównaniu z 1,4%).

Zaburzenia oka:

Niezbyt często: zapalenie tęczówki*.

Zaburzenia żołądka i jelit:

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

Niezbyt często: zapalenie błony śluzowej żołądka (0,9% w porównaniu z 0,7%), zapalenie błony śluzowej przełyku (0,9% w porównaniu z 0,9%), utrudnienie połykania (0,4% w porównaniu z 0,2%), zapalenie błony śluzowej dwunastnicy (0,2% w porównaniu z 0,1%), owrzodzenie przełyku (0,2% w porównaniu z 0,2%).

Rzadko: zapalenie języka ($< 0,1\%$ w porównaniu z 0,1%), zwężenie przełyku ($< 0,1\%$ w porównaniu z 0,0%).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: bóle mięśniowo-kostne (2,1% w porównaniu z 1,9%).

Badania diagnostyczne :

Rzadko: zmiany wskaźników badań prób czynnościowych wątroby*.

* Przypadki nie związane z badaniami III fazy u pacjentów z osteoporozą, częstość w oparciu o działania niepożądane i (lub) wyniki badań laboratoryjnych z wcześniejszych faz badań klinicznych.

W jednorocznym, wieloośrodkowym badaniu metodą podwójnie ślepej próby, porównującym sodu ryzedronian w dawce 5 mg raz na dobę (n=480) i sodu ryzedronian w dawce 35 mg na tydzień u kobiet z osteoporozą po menopauzie, ogólne profile bezpieczeństwa i tolerancji były podobne. Zaobserwowano następujące działania niepożądane mogące wynikać z prowadzonego leczenia sodu ryzedronianem w dawce 35 mg, w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących sodu ryzedronian w dawce 5 mg: zaburzenia żołądka i jelit (1,6% w porównaniu z 1,0%) oraz ból (1,2% w porównaniu z 0,8%).

W trwającym dwa lata badaniu z udziałem mężczyzn z osteoporozą, ogólne bezpieczeństwo i tolerancja określone w grupie leczonej i w grupie placebo były podobne. Działania niepożądane były podobne do tych, które były obserwowane wcześniej w badaniach z udziałem kobiet.

Wskaźniki laboratoryjne: U niektórych pacjentów na początku leczenia obserwowano przemijające, bezobjawowe i łagodne zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy.

Następujące dodatkowe działania niepożądane opisano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (częstość nieznana):

Zaburzenia oka:

zapalenie tęczówki, zapalenie błony naczyniowej oka

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Młodowa 15

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, czasami o ciężkim przebiegu w tym pojedyncze przypadki zespołu Stevens-Johnsona i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka.

Zaburzenia układu immunologicznego
Reakcja anafilaktyczna.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych o leczeniu przedawkowania sodu ryzedronianu.

W przypadku przedawkowania produktu można spodziewać się zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy. U niektórych pacjentów mogą wystąpić przedmiotowe i podmiotowe objawy hipokalcemii.

Aby związać sodu ryzedronian i zmniejszyć jego wchłanianie należy podać mleko i środki zawierające sole magnezu, wapnia i glinu zobojętniające sok żołądkowy. W przypadku znacznego przedawkowania produktu leczniczego należy rozważyć wykonanie płukania żołądka w celu usunięcia nie wchłoniętego sodu ryzedronianu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Bisfosfoniany
Kod ATC: M05 BA07.

Sodu ryzedronian jest pirydynylobisfosfonianem, który wiąże się z hydroksyapatytami kości i hamuje resorpcję kości przez osteoklasty. Obrót metaboliczny ulega zmniejszeniu, podczas gdy aktywność osteoblastów i mineralizacja kości są zachowane. W badaniach przedklinicznych sodu ryzedronian wykazał znaczne działanie hamujące osteoklasty i właściwości przeciweresorpcyjne oraz w sposób zależny od dawki zwiększał masę kostną, a także biomechaniczną wytrzymałość szkieletu. Działanie sodu ryzedronianu zostało potwierdzone przez pomiar biochemicznych markerów przemian kości w badaniach farmakodynamicznych i klinicznych. W badaniach u kobiet po menopauzie, zmniejszenie stężenia biochemicznych markerów przemian kości obserwowano po 1 miesiącu, a maksymalne działanie zaobserwowano po 3-6 miesiącach. Zmniejszenie stężenia biochemicznych markerów przemian kości było porównywalne po 12 miesiącach podawania produktów leczniczych Actonel 35 mg raz na tydzień i Actonel 5 mg na dobę.

W badaniach u mężczyzn z osteoporozą, zmniejszenie stężenia biochemicznych markerów przemian kości zaobserwowano najwcześniej po 3 miesiącach i zmniejszenie to występowało nadal po 24 miesiącach.

Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej:

Liczba czynników ryzyka związanych z osteoporozą pomenopauzalną obejmuje małą masę kostną, małą gęstość mineralną kości, wczesną menopauzę, potwierdzone wywiadem palenie tytoniu i obciążenie rodzinne w wywiadzie. Kliniczną konsekwencją osteoporozy są złamania kości. Ryzyko złamań zwiększa się wraz z liczbą występujących czynników ryzyka.

Uwzględniając średnią zmian gęstości mineralnej kręgów lędźwiowych, w wielośrodkowych, podwójnie ślepych, trwających jeden rok badaniach z udziałem kobiet po menopauzie z osteoporozą wykazano, że produkt leczniczy Actonel 35 mg raz w tygodniu (n=485) był równie skuteczny jak produkt leczniczy Actonel 5 mg raz na dobę (n=480).

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-852 Warszawa
ul. Młodość 15

Program badań klinicznych, celem których była ocena wpływu sodu ryzedronianu podawanego jeden raz na dobę, na ryzyko złamań szyjki kości udowej i trzonów kręgow, obejmował kobiety we wczesnym i późnym okresie po menopauzie, ze złamaniami i bez złamań. W badaniach zastosowano dawki dobowe wynoszące 2,5 mg i 5 mg, a wszystkie grupy, w tym także grupy kontrolne, otrzymywały wapń i witaminę D (jeśli stężenia przed podaniem produktu były małe). Bez względu i względne ryzyko nowych złamań szyjki kości udowej i trzonów kręgow oceniano analizując czas jaki upłynął do pierwszego złamania.

- W dwóch badaniach kontrolowanych placebo ($n = 3661$) uczestniczyły kobiety po menopauzie, w wieku poniżej 85 lat, ze złamaniami trzonów kręgow. Sodu ryzedronian stosowany przez 3 lata w dawce 5 mg/dobę zmniejszał ryzyko nowych złamań trzonów kręgow w porównaniu z grupą kontrolną. U kobiet z co najmniej 2 lub co najmniej 1 złamaniem trzonu zmniejszenie ryzyka wynosiło odpowiednio 49 % i 41 % (odsetek nowych złamań trzonów kręgow w grupach leczonych sodu ryzedronianem wynosił odpowiednio 18,1 % i 11,3 %, a w grupach z placebo – odpowiednio 29,0 % i 16,3 %). Skuteczność leczenia była zauważalna już pod koniec pierwszego roku leczenia. Wykazano również skuteczność u kobiet, u których złamania trzonów kręgow wystąpiły kilkakrotnie przed rozpoczęciem leczenia. Sodu ryzedronian podawany w dawce 5 mg/dobę zmniejszał również roczny ubytek wzrostu pacjentów w stosunku do grupy kontrolnej.
- W dwóch dalszych badaniach kontrolowanych placebo uczestniczyły kobiety po menopauzie w wieku powyżej 70 lat ze złamaniami lub bez złamań trzonów kręgow. Do badań zakwalifikowano kobiety w wieku 70 – 79 lat, u których wskaźnik gęstości mineralnej /ang. BMD T-score/ szyjki kości udowej był < -3 SD w przeliczeniu na wartość odchylenia standardowego (wg normy producenta w oparciu o NHANES III* wartość ta odpowiada - 2,5 SD w przeliczeniu na wartość odchylenia standardowego) i z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka. Kobiety w wieku 80 lat i powyżej mogły zostać zakwalifikowane na podstawie co najmniej jednego nieszkielekowego czynnika ryzyka złamania szyjki kości udowej lub małej gęstości szyjki kości udowej. Skuteczność sodu ryzedronianu wobec placebo jest istotna statystycznie jedynie wtedy, gdy z obu grup badanych 2,5 mg i 5 mg stworzy się jedną pulę. Poniższe wyniki oparte są jedynie na podstawie analizy *a-posteriori* podgrup, określonej praktyką kliniczną i bieżącymi definicjami osteoporozy:

- W podgrupie pacjentek ze wskaźnikiem gęstości mineralnej kości szyjki kości udowej BMD T-score $\leq -2,5$ SD w przeliczeniu na wartość odchylenia standardowego (w oparciu o normy NHANES III) i z co najmniej jednym złamaniem trzonu kręgu przed podaniem produktu leczniczego, 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 %, w grupie placebo – 7,4 %);

- Z badań wynika, że można spodziewać się więcej mniejszego działania profilaktycznego, niż przedstawiono powyżej, u osób w bardzo podeszłym wieku (≥ 80 lat). Może to być wynikiem rosnącego wraz z wiekiem znaczenia nieszkieletowych czynników ryzyka złamania szyjki kości udowej.

W badaniach tych analiza II-rzędowych punktów końcowych wykazała zmniejszenie ryzyka nowych złamań trzonów kręgow w grupie pacjentek z małą gęstością mineralną kości (ang. BMD) szyjki kości udowej i bez złamań trzonów kręgow oraz w grupie pacjentek z małym wskaźnikiem gęstości mineralnej szyjki kości udowej ze złamaniami i bez złamań kręgow.

- Sodu ryzedronian stosowany przez 3 lata w dawce 5 mg/dobę zwiększał, w porównaniu z grupą kontrolną, gęstość mineralną kości (ang. BMD) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjce kości udowej, krętarzu, 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 zmniejszającego się działania sodu ryzedronianu na obrót metaboliczny kości.
- Biopsja tkanki kostnej u kobiet po menopauzie, leczonych sodu ryzedronianem w dawce dobowej 5 mg przez okres 2 do 3 lat, potwierdziła spodziewane umiarkowane zmniejszenie tempa przemian kości. Kość wytworzona podczas leczenia sodu ryzedronianem wykazywała prawidłową strukturę

* NHANES III – ang. National Health and Nutrition Examination Survey III

beleczkową i mineralizację. Dane te oraz zmniejszenie odsetka zależnych od osteoporozy złamań trzonów kręgów u kobiet z osteoporozą, wskazują brak szkodliwego wpływu na jakość kości.

- Badania endoskopowe w grupie pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami przewodu pokarmowego, zarówno w grupie leczonej sodu ryzedronianem jak i kontrolnej, nie dostarczyły dowodów na zwiększone ryzyko wystąpienia wrzodu żołądka, dwunastnicy, czy przełyku związane z leczeniem sodu ryzedronianem, chociaż w grupie leczonej sodu ryzedronianem obserwowano niezbyt często zapalenie błony śluzowej dwunastnicy.

Leczenie osteoporozy u mężczyzn

Sodu ryzedronian podawany w dawce 35 mg raz w tygodniu wykazywał skuteczność w leczeniu osteoporozy u mężczyzn (w wieku 36-84 lata), w trwających dwa lata, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badaniach z udziałem 284 pacjentów (grupa otrzymująca sodu ryzedronian w dawce 35 mg n=191). Wszyscy pacjenci otrzymywali suplementy wapnia i witaminę D.

Zwiększenie gęstości mineralną kości (ang. BMD) zaobserwowano już po 6 miesiącach leczenia sodu ryzedronianem. Po dwóch latach leczenia sodu ryzedronianem w dawce 35 mg raz na tydzień, gęstość mineralna kości (ang. BMD) zwiększała się, w porównaniu z grupą placebo, w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjce kości udowej, krętarzu i we wszystkich kościach stawu biodrowego. Działanie zapobiegające złamaniom nie było określane w tym badaniu.

Wpływ sodu ryzedronianu na kości (zwiększenie gęstości mineralnej kości /ang. BMD/ i zmniejszenie stężenia biochemicznych markerów przemian kości /ang. BTM/) był podobny u badanych mężczyzn i kobiet.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Po podaniu doustnym wchłanianie następuje stosunkowo szybko ($t_{max} \sim 1$ godzina) i jest niezależne od dawki, w badanym zakresie dawek (badanie po podaniu pojedynczym dawek 2,5 mg do 30 mg, badanie po podaniu wielokrotnym dawek 2,5 mg do 5 mg jeden raz w ciągu doby i do 50 mg jeden raz w tygodniu). Średnia biodostępność produktu z tabletki wynosi 0,63 % i zmniejsza się, gdy sodu ryzedronian podawany jest z pokarmem. Biodostępność jest podobna u mężczyzn i u kobiet.

Dystrybucja: Względna objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi u ludzi 6,3 l/kg mc. Produkt wiąże się z białkami osocza w około 24 %.

Metabolizm: Nie stwierdzono układowego metabolizmu sodu ryzedronianu.

Wydalanie: Około połowa wchłoniętej dawki wydalana jest w moczu w ciągu 24 godzin, natomiast po podaniu dożylnym po 28 dniach w moczu wykrywa się 85 % dawki. Średni klirens nerkowy wynosi 105 ml/min, a średni klirens całkowity wynosi 122 ml/min, różnica ta wynika prawdopodobnie z klirensu związanego z wchłanianiem do kości. Klirens nerkowy nie zależy od stężenia produktu leczniczego, a zależność pomiędzy klirensiem nerkowym, a klirensiem kreatyniny jest liniowa. Nie wchłonięta część produktu leczniczego wydalana jest z kałem. Krzywa zależności stężenia od czasu po podaniu doustnym wykazuje 3 fazy eliminacji z okresem półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszącym 480 godzin.

Szczególne grupy pacjentów:

Osoby w podeszłym wieku: Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania.

Pacjenci stosujący kwas acetylosalicylowy/NLPZ: Częstość występowania działań niepożądanych w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego u osób stosujących regularnie kwas acetylosalicylowy lub 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

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

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. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest znane. U szczurów i psów otrzymujących dawki uznane za przekraczające dawki lecznicze stosowane u ludzi, wystąpiło działanie uszkadzające jądra. U gryzoni obserwowano, zależne od dawki, częste przypadki podrażnienia górnych dróg oddechowych. Podobne objawy obserwowano podczas stosowania innych bisfosfonianów. Podczas długotrwałych badań na gryzoniach obserwowano również objawy dotyczące dolnych dróg oddechowych, chociaż kliniczne znaczenie tego działania nie jest jasne.

W badaniach wpływu na rozrodczość, przy narażeniu bliskim narażenia klinicznego, obserwowano zaburzenia kostnienia mostka i (lub) czaszki płodu u szczurów oraz hipokalcemię i śmiertelność wśród samic ciężarnych w grupie oczekującej na poród. Nie odnotowano dowodów działania teratogennego po podaniu dawki 3,2 mg/kg/dobę u szczurów i 10 mg/kg/dobę u królików, chociaż dostępne dane pochodzą z badań wykonanych na małej grupie królików. Większych dawek nie badano ze względu na toksyczność dla matek. Badania genotoksyczności i rakotwórczości nie wykazały żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

laktoza jednowodna
celuloza mikrokrystaliczna
krospowidon
magnezu stearynian

Otoczka:

Dri-Klear:

hypromeloza (viscosity 4.8-7.2 cP)
makrogol 400
hyproloza
hypromeloza (viscosity 12.0-18.0 cP)
makrogol 8000
krzemu dwutlenek

Chroma-Tone White (DDB-7536-W):

tytanu dwutlenek (E171)
hypromeloza (viscosity 4.8-7.2 cP)
hypromeloza (viscosity 2.4-3.6 cP)

żelaza tlenek, żółty (E172)
żelaza tlenek, czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych zaleceń przy przechowywaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 tabletka w blistrze PVC/Al w tekturowym pudełku.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Młodowa 15

2 tabletki w blisterze PVC/Al w tekturowym pudełku.
4 tabletki w blisterze PVC/Al w tekturowym pudełku.
10 tabletek w blisterze PVC/Al w tekturowym pudełku.
12 tabletek: 4 tabletki w blisterze PVC/Al.; 3 blistry w tekturowym pudełku.
16 tabletek 4 tabletki w blisterze PVC/Al.; 4 blistry w tekturowym pudełku.
Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne w sprzedaży.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania
Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

sanofi-aventis AB
Box 14142
167 14 Bromma
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11837

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

14.10.2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Młodość 15

2007 -12- 13