

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RESORPATE, 35 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 35 mg sodu ryzedronianu, co odpowiada 32,5 mg kwasu ryzedronowego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 109,7 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Okrągła jasno pomarańczowa tabletki powlekana z wytłoczonym napisem „R16” na jednej stronie i gładka na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgow.

Leczenie rozpoznanej osteoporozy u kobiet po menopauzie w celu zmniejszenia ryzyka złamań kości udowej (patrz punkt 5.1).

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka u pacjentów dorosłych to jedna tabletki 35 mg doustnie raz w tygodniu. Tabletkę należy przyjmować tego samego dnia każdego tygodnia.

Pokarm ma wpływ na wchłanianie ryzedronianu sodu, tak więc, aby zapewnić prawidłowe wchłanianie, pacjenci powinni przyjmować produkt leczniczy Resorpate: przed śniadaniem: co najmniej 30 minut przed pierwszym posiłkiem, innym produktem leczniczym lub napojem (innym niż woda) w danym dniu.

Pacjentów należy poinstruować, że jeżeli dawka zostanie pominięta, należy przyjąć jedną tabletkę produktu leczniczego Resorpate w dniu, w którym pacjent sobie o tym przypomni. Następnie pacjenci powinni powrócić do przyjmowania jednej tabletki raz w tygodniu, w dniu, w którym zwykle go przyjmowali. Nie należy przyjmować dwóch tabletek tego samego dnia.

Tabletkę należy połykać w całości, nie należy jej ssać ani żuć. Aby ułatwić dotarcie tabletki do żołądka, tabletkę należy przyjmować w pozycji pionowej, popijając szklanką zwykłej wody (≥ 120 ml). Przez 30 minut po przyjęciu tabletki pacjenci nie powinni 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 ma konieczności dostosowania dawki, ponieważ dostępność biologiczna, dystrybucja i wydalanie są podobne u osób w podeszłym wieku (>60 lat) w porównaniu do osób młodszych. Zostało to również wykazane u pacjentów w bardzo podeszłym wieku, powyżej 75 lat oraz populacji kobiet po menopauzie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek. Stosowanie ryzedronianu sodu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Dzieci i młodzież: z uwagi na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania, nie zaleca się podawania ryzedronianu sodu dzieciom i młodzieży poniżej 18 roku życia (patrz także punkt 5.1).

Nie ustalono optymalnego czasu stosowania bisfosfonianów w leczeniu osteoporozy. Należy regularnie oceniać korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego Resorpace i konieczność dalszego leczenia u każdego pacjenta indywidualnie, zwłaszcza po upływie 5 lat od rozpoczęcia terapii.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Hipokalcemia (patrz punkt 4.4).

Ciąża i laktacja.

Ciężkie zaburzenie 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) wpływają na wchłanianie bisfosfonianów i nie należy ich przyjmować w tym samym czasie co produkt leczniczy Resorpace (patrz punkt 4.5). W celu osiągnięcia zamierzonej skuteczności konieczne jest postępowanie ściśle z zaleceniami dotyczącymi dawkowania (patrz punkt 4.2).

Skuteczność bisfosfonianów w leczeniu osteoporozy jest związana z małą gęstością mineralną kości i (lub) występującymi złamaniami.

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

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

Stosowanie bisfosfonianów wiązało się z występowaniem zapalenia błony śluzowej przełyku, zapalenia błony śluzowej żołądka, owrzodzenia błony śluzowej przełyku oraz żołądka i dwunastnicy. Dlatego też należy zachować ostrożność:

- u pacjentów z zaburzeniami przełyku powodującymi opóźnienie pasażu przełykowego w wywiadzie, np. zwężenie przełyku lub achalazja;
- u pacjentów, którzy nie są w stanie utrzymać pozycji pionowej przez co najmniej 30 minut od przyjęcia tabletki;
- jeżeli ryzedronian jest podawany pacjentom z czynnymi lub niedawno przebytymi zaburzeniami przełyku lub górnego odcinka przewodu pokarmowego (włączając pacjentów z rozpoznaniem przełykiem Barretta).

Lekarze przepisujący produkt leczniczy powinni zwrócić uwagę pacjentów na znaczenie przestrzegania instrukcji dotyczących dawkowania oraz na konieczność zachowania czujności w razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na możliwość reakcji w obrębie przełyku. Pacjentów należy poinstruować, aby w razie pojawienia się objawów podrażnienia przełyku takich jak utrudnione połykanie, ból przy połykaniu, ból zamostkowy, pojawienie się lub nasilenie zgagi niezwłocznie szukali pomocy lekarskiej.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Resorpate należy przeprowadzić leczenie hipokalcemii. Inne zaburzenia metabolizmu kości i przemiany mineralnej (np. zaburzenia czynności przytarczyc, niedobór witaminy D) należy leczyć w okresie rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Resorpate.

Martwicę kości szczęki, na ogół związaną z ekstrakcją zęba i (lub) miejscowym stanem zapalnym (w tym zapalenie szpiku kostnego), odnotowano u pacjentów u których zdiagnozowano raka, otrzymujących leczenie, w tym podawane głównie dożylnie bisfosfoniany. Wielu z tych pacjentów otrzymywało również chemioterapię oraz kortykosteroidy. Martwicę kości szczęki odnotowano również u pacjentów z osteoporozą otrzymujących doustne bisfosfoniany.

Przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami u pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka (np. rak, chemioterapia, radioterapia, kortykosteroidy, nieprawidłowa higiena jamy ustnej) należy rozważyć wykonanie przeglądu stomatologicznego z odpowiednią profilaktyką stomatologiczną.

Jeśli jest to możliwe, w trakcie leczenia pacjenci ci powinni unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. U pacjentów, u których w trakcie leczenia bisfosfonianami wystąpi martwica kości szczęki, zabieg stomatologiczny może zaostrzyć stan. U pacjentów, u których wymagane są zabiegi stomatologiczne, nie ma dostępnych danych sugerujących, czy przerwanie leczenia bisfosfonianami zmniejsza ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki.

Ocena kliniczna lekarza powinna być podstawą ustalenia schematu leczenia dla każdego pacjenta, na podstawie indywidualnej oceny korzyści do ryzyka.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie, skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciężenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji z zastosowaniem ryzedronianu sodu. Jednakże podczas badań klinicznych nie odnotowano żadnych klinicznie istotnych interakcji z innymi

produktami leczniczymi. W badaniach III fazy dotyczących leczenia osteoporozy, w których ryzedronian sodu podawano codziennie, stosowanie kwasu acetylosalicylowego lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) odnotowano u odpowiednio 33% i 45% pacjentek. W badaniach III fazy, w których produkt leczniczy podawano kobietom po menopauzie raz w tygodniu, stosowanie kwasu acetylosalicylowego lub leków z grupy NLPZ odnotowano u odpowiednio 57% i 40% pacjentek. Wśród regularnie przyjmujących kwas acetylosalicylowy lub leki z grupy NLPZ (3 lub więcej dni w tygodniu) częstość występowania działań niepożądanych dotyczących górnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych ryzedronianem sodu była podobna jak w grupie kontrolnej.

W razie konieczności ryzedronian sodu można stosować równocześnie z suplementacją estrogenami (tylko u kobiet).

Jednoczesne przyjmowanie produktów leczniczych zawierających wielowartościowe kationy (np. wapń, magnez, żelazo i glin) wpływa na wchłanianie produktu leczniczego Resorpace (patrz punkt 4.4).

Ryzedronian sodu nie podlega ogólnoustrojowym przemianom metabolicznym, nie indukuje enzymów cytochromu P450 oraz wykazuje małe powinowactwo do wiązania się z białkami.

4.6 Cięża i laktacja

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania ryzedronianu sodu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi jest nieznane. Badania na zwierzętach wykazały, że niewielka ilość ryzedronianu sodu przenika do mleka samic. Ryzedronianu sodu nie należy stosować 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 na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Ryzedronian sodu badano w badaniach klinicznych III fazy z udziałem ponad 15 000 pacjentów. Większość działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i w większości przypadków nie wymagała przerwania leczenia.

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych III fazy u kobiet po menopauzie, z osteoporozą, leczonych do 36 miesięcy ryzedronianem sodu w dawce 5 mg/dobę (n=5020) lub placebo (n=5048) i uznane za możliwie lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem ryzedronianu sodu zostały wymienione poniżej zgodnie z następującą konwencją (częstość zdarzeń w porównaniu z placebo podano w nawiasach): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); 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: zaparcia (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%), utrudnione przełykanie (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: ból mięśniowo-szkieletowy (2,1% vs. 1,9%)

Badania diagnostyczne:

Rzadko: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby*

* Nie ma działań niepożądanych z badań III fazy u pacjentów z osteoporozą; częstość ustalono w oparciu o działania niepożądane, wyniki badań laboratoryjnych lub wyniki badań reekspozycji na produkt leczniczy z wcześniejszych badań klinicznych.

W jednorocznym wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, porównującym ryzedronian sodu w dawce 5 mg na dobę (n=480) i ryzedronian sodu w dawce 35 mg raz na tydzień u kobiet po menopauzie z osteoporozą, ogólne profile bezpieczeństwa stosowania i tolerancji były podobne. Zaobserwowano następujące dodatkowe działania niepożądane uważane przez badaczy za możliwe lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem produktu (częstość większa w grupie otrzymującej ryzedronian sodu w dawce 35 mg niż w grupie otrzymującej ryzedronian sodu w dawce 5 mg): zaburzenia żołądka i jelit (1,6% vs. 1,0%) oraz ból (1,2% vs. 0,8%).

W trwającym 2 lata badaniu przeprowadzonym u mężczyzn z osteoporozą, ogólne profile bezpieczeństwa stosowania i tolerancji w grupie otrzymującej leczenie i w grupie otrzymującej placebo były podobne. Działania niepożądane były podobne do tych, które obserwowano wcześniej w badaniach z udziałem kobiet.

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

Następujące dodatkowe działania niepożądane opisywano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (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 pęcherzowe reakcje skórne, czasem ciężkie, w tym pojedyncze przypadki zespołu Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka oraz leukocytoklastyczne zapalenie naczyń; wypadanie włosów

Zaburzenia układu immunologicznego:

reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

ciężkie zaburzenia wątroby; w większości opisywanych przypadków pacjentów leczono również innymi produktami powodującymi zaburzenia wątroby.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane (częstość: rzadko):

Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane występujące w grupie bisfosfonianów)

4.9 Przedawkowanie

Nie ma konkretnych danych dotyczących leczenia przedawkowania ryzedronianu sodu.

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

Aby związać ryzedronian sodu i zmniejszyć jego wchłanianie należy podać mleko lub środki zobojętniające sok żołądkowy zawierające magnez, wapń lub glin. W przypadkach znaczącego przedawkowania można rozważyć wykonanie płukania żołądka w celu usunięcia niewchłoniętego ryzedronianu sodu.

Najwcześniej występującymi objawami hipokalcemii jest uczucie mrowienia w obrębie rąk i stóp. Inne objawy to skurcze mięśni lub brzucha.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: 9.6.2 – bisfosfoniany, leki wpływające na metabolizm kości i wapnia.
Kod ATC: M05BA07.

Ryzedronian sodu jest pirydynylobisfosfonianem, który wiąże się z hydroksyapatytami kości i hamuje resorpcję kości przez osteoklasty. Obrót metaboliczny ulega zmniejszeniu, podczas gdy czynność osteoblastów i mineralizacja kości są zachowane. W badaniach nieklinicznych ryzedronian sodu wykazał znaczące działanie hamujące osteoklasty i właściwości przeciwresorpcyjne oraz w sposób zależny od dawki powodował zwiększenie masy kostnej jak również biochemicznej wytrzymałości szkieletu. Działanie ryzedronianu potwierdzono przez pomiar biochemicznych markerów przemian kości w badaniach farmakodynamicznych i klinicznych. W badaniach z udziałem kobiet po menopauzie, z osteoporozą, zmniejszenie stężenia biochemicznych markerów przemian kości obserwowano po 1 miesiącu, a maksymalne działanie obserwowano po 3-6 miesiącach. Zmniejszenie stężenia biochemicznych markerów przemian kości było porównywalne po 12 miesiącach podawania ryzedronianu w dawce 35 mg raz na tydzień i ryzedronianu w dawce 5 mg na dobę.

W badaniu z udziałem mężczyzn z osteoporozą, zmniejszenie stężenia biochemicznych markerów przemian kości zaobserwowano najwcześniej po 3 miesiącach a zmniejszenie to nadal obserwowano po 24 miesiącach.

Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej:

Liczne czynniki ryzyka wiążą się z osteoporozą pomenopauzalną, w tym mała masa kostna, mała gęstość mineralna kości, wczesna menopauza, palenie tytoniu w wywiadzie oraz obciążenie rodzinne w wywiadzie. Klinikną konsekwencją osteoporozy są złamania kości. Ryzyko złamań zwiększa się wraz z liczbą występujących czynników ryzyka.

Uwzględniając średnią zmian gęstości mineralnej kręgów lędźwiowych, w jednorocznych wielośrodkowych badaniach klinicznych przeprowadzonych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z udziałem kobiet po menopauzie, z osteoporozą wykazano, że ryzedronian w dawce 35 mg raz w tygodniu (n=485) był równie skuteczny jak ryzedronian podawany w dawce 5 mg na dobę (n=480).

Program badań klinicznych, w ramach którego ryzedronian sodu podawano raz na dobę, miał na celu ocenę wpływu ryzedronianu sodu na ryzyko złamań kości udowej oraz złamań kręgów i obejmował kobiety we wczesnym i późnym okresie po menopauzie, ze złamaniami lub bez złamań. Badano dawki dobowe wynoszące 2,5 mg, 5 mg i wszystkie grupy, w tym grupy kontrolne, otrzymywały wapń oraz witaminę D (jeżeli stężenia początkowe były małe). Bezwzględne i względne ryzyko nowych złamań kręgów i kości udowej oceniano analizując czas, jaki upłynął od pierwszego złamania.

Przeprowadzono dwa badania kontrolowane placebo (n=3661) z udziałem kobiet po menopauzie, w wieku poniżej 85 lat, u których wystąpiły złamania kręgow przed przystąpieniem do badania. Ryzedronian sodu podawany przez 3 lata w dawce 5 mg na dobę zmniejszył ryzyko nowych złamań kręgow w porównaniu z grupą kontrolną. U kobiet z co najmniej 2 złamaniami lub co najmniej 1 złamaniem kręgow względne zmniejszenie ryzyka wynosiło odpowiednio 49% i 41% (częstość występowania nowych złamań kręgow w grupach leczonych ryzedronianem sodu wynosiła odpowiednio 18,1% i 11,3%, a w grupach otrzymujących placebo odpowiednio 29,0% i 16,3%). Skuteczność leczenia była zauważalna już pod koniec pierwszego roku leczenia. Korzyści wykazano również u kobiet z kilkakrotnymi złamaniami przed rozpoczęciem leczenia. Ryzedronian sodu podawany w dawce 5 mg na dobę zmniejszał również roczny ubytek wzrostu w stosunku do grupy kontrolnej.

W dwóch kolejnych badaniach kontrolowanych placebo uczestniczyły kobiety po menopauzie w wieku powyżej 70 lat ze złamaniami lub bez złamań kręgow przed przystąpieniem do badania. Do badań zakwalifikowano kobiety w wieku 70-79 lat, u których wskaźnik gęstości mineralnej (ang. BMD – Bone Mineral Density) kości szyjki udowej wynosił <-3 SD (wg normy producenta, tj. $-2,5$ SD w oparciu o NHANES III) i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka. Kobiety w wieku >80 lat mogły zostać zakwalifikowane do badania na podstawie co najmniej jednego innego niż szkieletowy czynnika ryzyka złamania kości udowej lub małej gęstości szyjki kości udowej. Skuteczność ryzedronianu sodu wobec placebo jest istotna statystycznie jedynie wtedy, gdy z obu badanych grup otrzymujących 2,5 mg i 5 mg stworzy się jedną pulę. Poniższe wyniki oparte są jedynie na podstawie analizy podgrup *a-posteriori*, określonej praktyką kliniczną i bieżącymi definicjami osteoporozy:

W podgrupie pacjentek ze wskaźnikiem gęstości mineralnej kości szyjki udowej T-score $<-2,5$ SD (NHANES III) i co najmniej jednym złamaniem kręgu przed przystąpieniem do badania, ryzedronian sodu podawany przez 3 lata zmniejszał ryzyko złamań szyjki kości udowej o 46% w stosunku do grupy kontrolnej (częstość występowania złamań szyjki kości udowej w połączonych grupach otrzymujących 2,5 mg i 5 mg ryzedronianu sodu wynosiła 3,8%, a w grupie placebo 7,4%);

Dane sugerują, że można spodziewać się bardziej ograniczonego działania profilaktycznego u pacjentów w bardzo podeszłym wieku (>80 lat). Może to być wynikiem rosnącego wraz z wiekiem znaczenia nieszkieletowych czynników ryzyka złamania szyjki kości udowej.

W tych badaniach dane analizowane jako II-rzędowy punkt końcowy wykazały spadek ryzyka wystąpienia nowych złamań kręgow w grupie pacjentek z małą gęstością mineralną kości szyjki udowej i bez złamań kręgow oraz w grupie pacjentek z małym wskaźnikiem gęstości mineralnej szyjki kości udowej ze złamaniami i bez złamań kręgow.

Ryzedronian sodu podawany przez 3 lata w dawce 5 mg na dobę (ang. BMD) (w porównaniu z grupą kontrolną) zwiększał gęstość mineralną kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjce kości udowej, krętarzu i nadgarstku oraz utrzymywał gęstość masy kostnej trzonu kości promieniowej.

Podczas trwającej rok obserwacji pacjentek, u których zakończono trzyletni okres leczenia ryzedronianem sodu w dawce 5 mg na dobę stwierdzono szybkie odwrócenie zmniejszającego się działania ryzedronianu sodu na obrót metaboliczny kości.

Biopsja tkanki kostnej u kobiet po menopauzie, leczonych ryzedronianem sodu w dawce 5 mg na dobę przez okres 2 do 3 lat wykazała spodziewane umiarkowane zmniejszenie tempa przemian kości. Kość wytworzona podczas leczenia ryzedronianem sodu wykazywała prawidłową strukturę beleczkową i mineralizację kości. Dane te oraz zmniejszenie odsetka zależnych od osteoporozy złamań kręgow u kobiet z osteoporozą wskazują na brak szkodliwego wpływu na jakość kości.

Wyniki badań endoskopowych pochodzących z badań pacjentów (zarówno w grupie otrzymującej ryzedronian sodu jak i w grupie placebo) z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami przewodzenia pokarmowego nie dostarczyły dowodów na zwiększone ryzyko wystąpienia wrzodu żołądka,

dwunastnicy, czy przełyku związane z leczeniem ryzedronianem sodu, chociaż w grupie leczonej ryzedronianem sodu obserwowano niezbyt często zapalenie błony śluzowej dwunastnicy.

Leczenie osteoporozy u mężczyzn

Ryzedronian sodu podawany w dawce 35 mg raz w tygodniu wykazywał skuteczność w leczeniu osteoporozy u mężczyzn (w wieku 36 do 84 lat) w trwających 2 lata, przeprowadzonych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem 284 pacjentów (ryzedronian sodu 35 mg n=191). Wszyscy pacjenci otrzymywali suplementy wapnia i witaminy D.

Zwiększenie gęstości mineralnej kości obserwowano już po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia ryzedronianem sodu. Po 2 latach leczenia ryzedronianem sodu w dawce 35 mg raz w tygodniu, w porównaniu z grupą placebo, gęstość mineralna kości zwiększała się w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjce kości udowej, krętarzu i we wszystkich kościach stawu biodrowego. W tym badaniu nie wykazano działania zapobiegającego złamaniom. Wpływ ryzedronianu sodu na kości (zwiększenie gęstości mineralnej kości i zmniejszenie stężenia biochemicznych markerów przemian kości) był podobny u badanych mężczyzn i kobiet.

Dzieci i młodzież: Przeprowadzono 3-letnie badania (randomizowane, w podwójnie ślepej próbie, kontrolowane placebo, wielocentrowe, w grupie równoległej przez rok, kontynuowane w próbie otwartej przez dwa lata) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ryzedronianu sodu u dzieci w wieku od 4 do 16 lat z łagodną do umiarkowanej wrodzoną łamliwością kości (*osteogenesis imperfecta*). Pacjenci ważący od 10 do 30 kg otrzymywali 2,5 mg ryzedronianu dziennie, a pacjenci ważący powyżej 30 kg - 5 mg dziennie. W jednorocznym podwójnie ślepych badaniu zaobserwowano, że częstość występowania złamań w grupie przyjmującej ryzedronian wynosi 30,9% a w grupie przyjmującej placebo – 49,0%.

W badaniu otwartym, w którym obie grupy otrzymywały ryzedronian (od 12 do 36 miesiąca) zaobserwowano, że częstość złamań w grupie przyjmującej początkowo placebo wynosi 65,3% a w grupie przyjmującej początkowo ryzedronian - 52,9%.

Uzyskane wyniki badań nie popierają stosowania ryzedronianu sodu u dzieci i młodzieży z łagodną do umiarkowanej wrodzoną łamliwością kości.

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 pojedynczych dawek, 2,5 do 30 mg; badania po podaniu wielokrotnych dawek, 2,5 do 5 mg na dobę oraz do 50 mg raz w tygodniu). Średnia dostępność biologiczna tabletki po podaniu doustnym wynosi 0,63% i zmniejsza się, gdy ryzedronian sodu podawany jest z pokarmem. Dostępność biologiczna u mężczyzn i kobiet była podobna.

Dystrybucja: średnia objętość dystrybucji w stanie równowagi u ludzi wynosi 6,3 l/kg mc. Wiązanie z białkami osocza wynosi 24%.

Biotransformacja: nie ma dowodów na występowanie układowego metabolizmu ryzedronianu sodu.

Eliminacja: około połowa wchłoniętej dawki jest wydalana z moczem w ciągu pierwszych 24 godzin a około 85% dawki dożylniej wykrywa się w moczu po 28 dniach. Średni klirens nerkowy wynosi 105 ml/min a średni klirens całkowity wynosi 122 ml/min, przy czym różnica ta wynika prawdopodobnie z klirensu związanego z wchłanianiem do kości. Klirens nerkowy nie zależy od stężenia, a zależność między klirensiem nerkowym a klirensiem kreatyniny jest liniowa. Niewchłonięty ryzedronian sodu jest wydalany z kałem w postaci niezmienionej. Po podaniu doustnym krzywa zależności stężenia od czasu wykazuje trzy fazy wydalania z okresem półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszącym 480 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: nie ma konieczności dostosowania dawki.

Pacjenci stosujący kwas acetylosalicylowy lub leki z grupy NLPZ: częstość występowania działań niepożądanych dotyczących górnego odcinka układu pokarmowego u pacjentów regularnie przyjmujących kwas acetylosalicylowy lub leki z grupy NLPZ (3 lub więcej dni w tygodniu) i leczonych ryzedronianem sodu była podobna jak w grupie kontrolnej pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych u szczurów i psów obserwowano zależne od dawki toksyczne działanie ryzedronianu sodu 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 toksyczne działanie na 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 reprodukcję przy narażeniu bliskim narażenia klinicznego obserwowano zaburzenia kostnienia mostka i (lub) czaszki płodu szczurów leczonych ryzedronianem oraz hipokalcemię i śmiertelność wśród ciężarnych samic w grupie oczekującej na poród. Nie odnotowano dowodów działania teratogennego po podaniu dawki 3,2 mg/kg mc./dobę u szczurów i 10 mg/kg mc./dobę u królików, chociaż dostępne dane pochodzą z badań wykonanych na małej grupie królików. Większych dawek nie badano z uwagi na toksyczny wpływ na matki. Badania genotoksyczności i rakotwórczości nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Inne składniki, to:

rdzeń tabletki:

laktoza jednowodna,
celuloza mikrokrystaliczna,
krospowidon (typ A),
krzemionka koloidalna bezwodna i
magnezu stearynian.

otoczka:

hypromeloza 6 cp,
tytanu dwutlenek (E 171),
makrogol 400,
hydroksypropyloceluloza
hypromeloza 15 cp,
makrogol 8000,
żelaza tlenek żółty (E 172),
żelaza tlenek czerwony (E 172) i
krzemionka koloidalna bezwodna (E 551).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistery PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Blistery w opakowaniach zawierających 1, 2, 4, 10, 12 lub 16 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Kubickiego 11
02-954 Warszawa
Polska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17244

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

06.09.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.05.2014