

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**RISENDROS 35, 35 mg, tabletki powlekane**

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Opis produktu: pomarańczowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 9,0-9,2 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej: w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgosłupa.

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

##### Dawkowanie

Zalecana dawka u dorosłych to jedna tabletki 35 mg podawana doustnie, jeden raz na tydzień. Tabletkę należy przyjmować w tym samym dniu każdego tygodnia.

##### Sposób podawania

Pokarm wpływa na wchłanianie sodu ryzedronianu, z tego względu aby zapewnić prawidłowe wchłanianie, pacjent powinien przyjmować produkt leczniczy Risendros 35:

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

Należy poinformować pacjenta, że w przypadku pominięcia dawki należy przyjąć jedną tabletkę produktu leczniczego Risendros 35 w dniu, w którym pacjent sobie o tym przypomni. Pacjent powinien następnie powrócić do przyjmowania jednej tabletki jeden raz na tydzień w dniu, w którym zwykle ją przyjmował. Nie należy przyjmować dwóch tabletek tego samego dnia.

Tabletkę należy połknąć w całości, nie ssać i nie rozgryzać. Aby umożliwić szybkie dotarcie tabletki do żołądka, produkt leczniczy Risendros 35 należy przyjmować zachowując pozycję pionową, popijając pełną szklanką przegotowanej wody (>120 ml). Pacjent przez 30 minut po przyjęciu tabletki nie powinien kłaść się (patrz punkt 4.4).

W przypadku niewystarczającej podaży wapnia i witaminy D w diecie, należy rozważyć suplementację.

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdego pacjenta indywidualnie w oparciu o korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem ryzedronianu, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki, ponieważ dostępność biologiczna, dystrybucja i eliminacja są podobne u osób w podeszłym wieku (>60 lat) w porównaniu do osób młodszych. Dotyczy to również pacjentów w bardzo podeszłym wieku, 75 lat i powyżej oraz populacji kobiet po menopauzie.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego. Stosowanie sodu ryzedronianu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) (patrz punkty 4.3 i 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Sodu ryzedronian nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak wystarczających danych dotyczących jego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz także punkt 5.1).

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Hipokalcemia (patrz punkt 4.4).

Ciąża i laktacja.

Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Pokarm, napoje (inne niż zwykła woda) i produkty lecznicze zawierające kationy poliwalentne (takie jak wapń, magnez, żelazo i glin) mogą wpływać na wchłanianie bisfosfonianów i nie należy przyjmować ich jednocześnie z produktem leczniczym Risendros 35 (patrz punkt 4.5). W celu osiągnięcia pożądanej skuteczności, należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania i sposobu podawania produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

Skuteczność bisfosfonianów w leczeniu osteoporozy obserwowana jest w przypadku niskiej gęstości mineralnej kości i (lub) częstych złamań.

Podeszły wiek lub występowanie klinicznych czynników ryzyka złamań nie stanowią wystarczającego powodu do rozpoczęcia leczenia osteoporozy bisfosfonianami.

Istnieje ograniczona liczba danych potwierdzających skuteczność stosowania bisfosfonianów, w tym ryzedronianu u osób w bardzo podeszłym wieku (> 80 lat) (patrz punkt 5.1).

Obserwowano związek między stosowaniem bisfosfonianów i występowaniem zapalenia błony śluzowej przełyku, żołądka, owrzodzeń przełyku oraz błony śluzowej żołądka i dwunastnicy. Należy zachować szczególną ostrożność:

- u pacjentów, u których wystąpiły w przeszłości choroby przełyku zaburzające pasaż przełykowy, np. zwężenie lub achalazja.
- u pacjentów niezdolnych do utrzymania pozycji pionowej przez co najmniej 30 minut po przyjęciu tabletki.

- jeżeli ryzendronian jest podawany pacjentom z czynnymi lub niedawno występującymi problemami z przełykiem lub u pacjentów z problemami z górnym odcinkiem przewodu pokarmowego (włączając pacjentów z rozpoznaniem przełykiem Barretta).

Lekarze przepisując produkt leczniczy pacjentom powinni podkreślić znaczenie ścisłego przestrzegania instrukcji dotyczącej sposobu dawkowania i podawania produktu leczniczego oraz zwrócić uwagę na konieczność informowania o wszelkich objawach mogących pochodzić z przełyku. Pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza w sytuacji gdy zaobserwują objawy podrażnienia przełyku, takie jak trudności w połykaniu, ból podczas połykania, ból zamostkowy oraz pojawiająca się lub nasilająca się zgaga.

Leczenie hipokalcemii należy przeprowadzić przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Risendros 35. Inne zaburzenia metabolizmu kości i przemiany mineralnej (tj.. zaburzenia czynności przytarczyc, niedobór witaminy D) należy leczyć w okresie rozpoczynania stosowania produktu leczniczego Risendros 35.

#### Martwica kości szczęki

U pacjentów z rakiem, u których zastosowano schematy leczenia obejmujące głównie dożylnie podawane bisfosfoniany, obserwowano martwicę kości szczęki, zwykle związaną z ekstrakcją zęba i (lub) miejscowym zakażeniem (w tym z zapaleniem szpiku). Wielu spośród tych pacjentów otrzymywało również chemioterapię i kortykosteroidy. Martwicę kości szczęki obserwowano także u pacjentów z osteoporozą, otrzymujących bisfosfoniany stosowane doustnie.

U pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka (np. rak, chemioterapia, radioterapia, stosowanie kortykosteroidów, niewłaściwa higiena jamy ustnej), przed leczeniem bisfosfonianami należy rozważyć badanie stomatologiczne i odpowiednie działania profilaktyczne.

W czasie leczenia pacjenci ci powinni, o ile to możliwe, unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. W przypadku pacjentów, u których w okresie leczenia bisfosfonianami wystąpiła martwica kości szczęki, chirurgiczne zabiegi stomatologiczne mogą zaostrzyć ten stan. Nie ma danych wykazujących, czy zaprzestanie leczenia bisfosfonianami zmniejsza ryzyko martwicy kości szczęki u pacjentów wymagających zabiegów stomatologicznych.

Ocena kliniczna lekarza powinna stanowić podstawę planu postępowania z każdym pacjentem w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

#### Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

Podczas stosowania bisfosfonianów notowano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego, głównie związaną z długotrwałym leczeniem. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie steroidów i chemioterapii i (lub) czynniki ryzyka miejscowe, takie jak zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy związane z uchem, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

#### 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 przeciążenia. 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.

#### Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji, jednak w badaniach klinicznych nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych interakcji z innymi produktami leczniczymi.

Jednoczesne przyjmowanie produktów leczniczych, zawierających kationy wielowartościowe (np.: wapń, magnez, żelazo i glin) wpływa na wchłanianie sodu ryzedronianu (patrz punkt 4.4).

Sodu ryzedronian nie podlega ogólnoustrojowym przemianom metabolicznym, nie indukuje enzymów układu cytochromu P450 i wykazuje małe powinowactwo do wiązania się z białkami osocza.

W badaniach III fazy dotyczących stosowania ryzedronianu, podawanego codziennie, w leczeniu osteoporozy, 33% pacjentek stosowało kwas acetylosalicylowy, a 45% pacjentek - niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). W badaniach III fazy, u pacjentek w okresie pomenopauzalnym, dotyczących stosowania ryzedronianu jeden raz na tydzień, 57% pacjentek stosowało kwas acetylosalicylowy, a 40% pacjentek - NLPZ. Wśród pacjentek regularnie przyjmujących aspirynę oraz NLPZ (przez 3 lub więcej dni w tygodniu), częstość występowania działań niepożądanych dotyczących górnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentek leczonych sodu ryzedronianem była zbliżona do występującej w grupie kontrolnej.

W przypadku uznania tej metody leczenia za właściwą, sodu ryzedronian może być stosowany jednocześnie z suplementacją estrogenami (dotyczy tylko kobiet).

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania sodu ryzedronianu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie są znane. Badania na zwierzętach wykazały, że niewielkie ilości sodu ryzedronianu przenikają do mleka kobiet karmiących piersią. Sodu ryzedronianu nie wolno stosować u kobiet w ciąży oraz karmiących piersią.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Risendros 35 nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **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 sodu 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 zgodnie z następującą konwencją (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 trwającym jeden rok, wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, porównującym sodu ryzedronian w dawce 5 mg na dobę (n=480) i sodu ryzedronian 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 sodu ryzedronian w dawce 35 mg niż w grupie otrzymującej sodu ryzedronian 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 przemijające, bezobjawowe i łagodne zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy.

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

*Zaburzenia oka:*

zapalenie tęczęwki, 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, czasami o ciężkim przebiegu, w tym pojedyncze przypadki zespołu Stevens-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka i leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, łysienie.

*Zaburzenia układu immunologicznego:*

reakcja anafilaktyczna

*Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:*

ciężkie zaburzenia czynności wątroby. W większości zgłoszonych przypadków pacjenci byli również leczeni innymi lekami o znanym wpływie na zaburzenia wątroby.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane:

Rzadko: nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane leków należących do grupy bisfosfonianów)

Bardzo rzadko: martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02 - 222 Warszawa.

Tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych będzie można zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie ma odpowiednich danych dotyczących leczenia przedawkowania sodu ryzedronianu.

Po znacznym przedawkowaniu produktu leczniczego można spodziewać się zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy krwi. U niektórych z tych pacjentów mogą także wystąpić objawy hipokalcemii.

Należy podawać mleko lub leki zobojętniające sok żołądkowy zawierające magnez, wapń lub glin w celu związania i zmniejszenia wchłaniania sodu ryzedronianu. W przypadkach znacznego przedawkowania można rozważyć płukanie żołądka w celu usunięcia nie wchłoniętego sodu ryzedronianu.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: bisfosfoniany  
kod ATC: M 05 BA 07

#### Mechanizm działania

Sodu ryzedronian jest pirydynylbisfosfonianem, który wiąże się z hydroksyapatytami kości i hamuje resorpcję kości przez osteoklasty. Obrót metaboliczny ulega zmniejszeniu, podczas gdy zachowana zostaje aktywność osteoblastów i mineralizacja kości.

#### Działanie farmakodynamiczne

W badaniach przedklinicznych sodu ryzedronian wykazywał silne działanie hamujące osteoklasty i właściwości przeciwersorpcyjne oraz zależne od dawki zwiększenie masy kostnej oraz biomechanicznej wytrzymałości szkieletu. Działanie sodu ryzedronianu zostało potwierdzone w badaniach farmakodynamicznych i klinicznych poprzez pomiar wskaźników biochemicznych obrotu metabolicznego kości. W badaniach u kobiet po menopauzie, zmniejszenie wartości wskaźników biochemicznych obrotu kostnego obserwowano w ciągu 1 miesiąca, wartość maksymalna była osiągnięta po 3 do 6 miesiącach. Zmniejszenie wartości wskaźników biochemicznych obrotu kostnego po upływie 12 miesięcy było zbliżone podczas stosowania ryzedronianu w dawce 35 mg oraz w dawce 5 mg na dobę.

W badaniu u mężczyzn z osteoporozą, zmniejszenie wartości wskaźników biochemicznych obrotu metabolicznego kości obserwowano najwcześniej po 3 miesiącach i zmniejszenie to występowało nadal po 24 miesiącach.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej:*

Z występowaniem osteoporozy pomenopauzalnej wiąże się kilka czynników ryzyka takich, jak niska masa kostna, niska gęstość mineralna kości (BMD), wczesna menopauza, palenie tytoniu w wywiadzie oraz występowanie osteoporozy w wywiadzie rodzinnym. Klinicznym następstwem osteoporozy są złamania kości. Ryzyko złamania zwiększa się wraz z liczbą występujących czynników ryzyka.

Na podstawie wpływu na średnią wartość zmiany BMD kręgów lędźwiowych, w trwającym rok, wielośrodkowym badaniu z podwójnie ślepą próbą, w którym uczestniczyły kobiety po menopauzie z osteoporozą wykazano, że ryzedronian w dawce 35 mg raz na tydzień (n=485) jest równoważny ryzedronianowi w dawce 5 mg raz na dobę (n=480).

- W badaniach klinicznych, w których sodu ryzedronian był podawany raz na dobę, oceniano wpływ produktu na ryzyko złamań szyjki kości udowej oraz kręgów u kobiet w okresie wczesnej i późnej menopauzy ze złamaniami i (lub) bez złamań kości. Badano dawki 2,5 mg i 5 mg na dobę, a wszystkie grupy, w tym grupa kontrolna otrzymywały wapń i witaminę D (jeśli ich wyjściowe stężenia było niskie). Bez względu na i względne ryzyko nowych złamań szyjki kości udowej oraz trzonów kręgów oceniano analizując czas jaki upłynął do pierwszego złamania.
- Dwa badania kontrolowane placebo (n=3 661) obejmowały kobiety po menopauzie, w wieku poniżej 85 lat, ze złamaniami kręgów w chwili rozpoczęcia badania. Sodu ryzedronian w dawce 5 mg na dobę, podawany przez 3 lata zmniejszał ryzyko względne wystąpienia nowych złamań w porównaniu do grupy kontrolnej. U kobiet z co najmniej dwoma oraz co najmniej jednym złamaniem kręgu, względne zmniejszenie ryzyka wynosiło odpowiednio 49% i 41%, (częstość występowania nowych złamań kręgów podczas stosowania sodu ryzedronianu wynosiła 18,1% i 11,3%, a placebo 29,0% i 16,3%). Efekt leczenia obserwowano już po zakończeniu pierwszego roku stosowania produktu. Korzyści wykazano także u

kobiet z wieloma złamaniami w chwili rozpoczęcia badania. Sodu ryzedronian podawany w dawce 5 mg na dobę zmniejszał również roczny ubytek wzrostu pacjentek w porównaniu do grupy kontrolnej.

Dwa kolejne badania kontrolowane placebo obejmowały kobiety po menopauzie, w wieku powyżej 70 lat, z przebytymi złamaniami i (lub) bez przebytych złamań kręgow w chwili rozpoczynania badania. Do udziału w badaniu kwalifikowano kobiety w wieku od 70 do 79 lat ze wskaźnikiem gęstości mineralnej kości (ang. BMD) szyjki kości udowej (ang. T-score) wynoszącym  $\leq 3$  w przeliczeniu na wartość odchylenia standardowego (wg normy producenta  $-2,5$  w przeliczeniu na wartość odchylenia standardowego w oparciu o NHANES III, (ang. National Health and Nutrition Examination Survey III)) oraz co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka. Kobiety w wieku  $\geq 80$  lat mogły być kwalifikowane do udziału w badaniu na podstawie występowania co najmniej jednego, pozaszkieletowego czynnika ryzyka dla złamania szyjki kości udowej lub małej gęstości mineralnej kości dla szyjki kości udowej. Skuteczność działania ryzedronianu w porównaniu do placebo jest istotna statystycznie jedynie wówczas, gdy wyniki dwóch badanych grup, otrzymujących dawki 2,5 mg i 5 mg, zostaną połączone. Poniższe wyniki opierają się wyłącznie na analizie *a-posteriori* podgrup określonych w oparciu o praktykę kliniczną oraz obowiązujące definicje osteoporozy:

- W podgrupie pacjentek ze wskaźnikiem gęstości mineralnej kości szyjki kości udowej  $\leq -2,5$  w przeliczeniu na wartość odchylenia standardowego (w oparciu o NHANES III) dla szyjki kości udowej oraz co najmniej jednym złamaniem kręgu na początku badania, sodu ryzedronian podawany przez 3 lata zmniejszał ryzyko złamań szyjki kości udowej o 46% w porównaniu do grupy kontrolnej (częstość występowania złamań szyjki kości udowej w połączonych grupach otrzymujących dawki 2,5 mg i 5 mg wynosiła 3,8%, w grupie placebo 7,4%);
- Dane sugerują, że u kobiet w bardzo podeszłym wieku ( $\geq 80$  lat) można stwierdzić bardziej ograniczony zakres działania profilaktycznego od opisanego powyżej. Może być to spowodowane rosnącym wraz z wiekiem znaczeniem czynników pozaszkieletowych dla złamań szyjki kości udowej.
- W badaniach tych, analiza II-rzędowych punktów końcowych wykazała zmniejszenie ryzyka wystąpienia nowych złamań kręgow u pacjentek z małą wartością BMD dla szyjki kości udowej bez złamań kręgow oraz u pacjentek z małą wartością BMD dla szyjki kości udowej ze złamaniami lub bez złamań kręgow na początku badania.
- Sodu ryzedronian podawany przez 3 lata w dawce 5 mg na dobę zwiększał gęstość mineralną kości (BMD) kręgow lędźwiowych, szyjki kości udowej, krętarza oraz kości nadgarstka oraz utrzymywał gęstość mineralną kości w części środkowej trzonu kości promieniowej w porównaniu do grupy kontrolnej.
- Podczas rocznej obserwacji pacjentek, u których zakończono 3-letni okres leczenia sodu ryzedronianem w dawce 5 mg na dobę wystąpiło szybkie odwrócenie hamującego działania sodu ryzedronianu na szybkość obrotu kostnego.
- Próbkę z biopsji kości kobiet po menopauzie leczonych sodu ryzedronianem w dawce 5 mg na dobę przez okres 2 do 3 lat wykazały oczekiwane umiarkowane zmniejszenie obrotu kostnego. Kość tworzona w czasie leczenia sodu ryzedronianem wykazywała prawidłową budowę blaszkową oraz mineralizację. Te dane wraz ze zmniejszeniem częstości występowania osteoporotycznych złamań kręgow u kobiet z osteoporozą wydają się wskazywać na brak szkodliwego wpływu na jakość kości.

Wyniki badań endoskopowych u wielu pacjentek, u których występowały umiarkowane do ciężkich zaburzenia żołądka i jelit, zarówno w grupie leczonej sodu ryzedronianem, jak i w grupie kontrolnej nie dostarczyły żadnych dowodów występowania w obu grupach pacjentek owrzodzeń przełyku, choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy związanych z leczeniem, chociaż w grupie leczonej sodu ryzedronianem obserwowano rzadkie przypadki zapalenia błony śluzowej dwunastnicy.



### Leczenie osteoporozy u mężczyzn

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

Zwiększenie gęstości mineralnej kości (ang. BMD) zaobserwowano już po 6 miesiącach po rozpoczęciu leczenia sodu ryzedronianem. Po dwóch latach leczenia ryzedronianem sodu w dawce 35 mg raz na tydzień, BMD zwiększała się, w porównaniu z grupą placebo, w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjce kości udowej, krętarzu i całym biodrze. Skuteczność zapobiegania złamaniom nie była określana w tym badaniu.

Wpływ sodu ryzedronianu na kości (wzrost BMD i zmniejszenie stężenia biochemicznych markerów przemian kości /ang. BTM/) jest podobny u mężczyzn i kobiet.

### Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność sodu ryzedronianu były oceniane w 3-letnim badaniu (randomizowane, z podwójnie ślepa próbą, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie z grupami równoległymi trwające 1 rok a następnie 2-letnie badanie otwarte) pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 do niespełna 16 lat z łagodną do umiarkowanej wrodzoną łamliwością kości. W badaniu tym pacjenci ważący 10-30 kg otrzymywali ryzedronian w dawce 2,5 mg na dobę, a pacjenci ważący powyżej 30 kg otrzymywali ryzedronian w dawce 5 mg na dobę.

Po zakończeniu tej jednorocznej randomizowanej, podwójnie zaślepionej, kontrolowanej fazy placebo, wykazano statystycznie istotny wzrost BMD kręgosłupa lędźwiowego w grupie ryzedronianu w porównaniu z grupą placebo; jednakże stwierdzono zwiększenie liczby pacjentów z przynajmniej 1 nowym złamaniem morfometrycznym kręgosłupa (rozpoznanym w badaniu rentgenowskim) w grupie ryzedronianu w porównaniu z grupą placebo. W czasie trwającego jeden rok okresu badania z podwójnie ślepa próbą, procent pacjentów, u których wystąpiły kliniczne złamania wynosił 30,9 % w grupie ryzedronianu i 49,0% w grupie placebo.

W fazie otwartej badania, kiedy wszyscy pacjenci otrzymywali ryzedronian (od miesiąca 12 do miesiąca 36), kliniczne złamania zgłaszano u 65,3% pacjentów początkowo randomizowanych do grupy placebo i u 52,9% pacjentów początkowo randomizowanych do grupy ryzedronianu. Ogólnie, wyniki nie uzasadniają stosowania sodu ryzedronianu u pacjentów pediatrycznych z łagodną do umiarkowanej wrodzoną łamliwością kości.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Wchłanianie po podaniu doustnym jest stosunkowo szybkie ( $t_{max} \sim 1$  godzina) i niezależne od dawki w badanym zakresie dawek (badanie dawki pojedynczej: 2,5 mg do 30 mg; badania dawek wielokrotnych: 2,5 mg do 5 mg na dobę oraz do 50 mg podawanych raz na tydzień). Średnia dostępność biologiczna leku z tabletki po podaniu doustnym wynosi 0,63% i zmniejsza się podczas podawania sodu ryzedronianu z pokarmem. Dostępność biologiczna była zbliżona u kobiet i mężczyzn.

### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym u człowieka wynosi 6,3 l/kg. Stopień wiązania z białkami osocza wynosi około 24%.

### Metabolizm

Nie ma dowodów występowania ogólnoustrojowego metabolizmu sodu ryzedronianu.

### Eliminacja

Okolo połowa wchłoniętej dawki jest wydalana w moczu w ciągu 24 godzin, a 85% dawki podanej

dożylnie wykrywa się w moczu po upływie 28 dni. Średni klirens nerkowy wynosi 105 ml/min, a średni klirens całkowity 122 ml/min, przy czym różnica ta wynika prawdopodobnie z klirensu związanego z wchłanianiem do kości. Klirens nerkowy jest niezależny od stężenia i istnieje liniowa zależność pomiędzy klirensiem nerkowym i klirensiem kreatyniny. Niewchłonięty sodu ryzedronian jest usuwany w niezmięnionej postaci z kałem. Po podaniu doustnym, krzywa zależności stężenie-czas wykazuje trzy fazy eliminacji 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 sodu ryzedronianem była podobna jak w grupie kontrolnej pacjentów (patrz punkt 4.5).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach toksykologicznych u szczurów i psów obserwowano zależne od dawki działanie toksyczne sodu ryzedronianu na wątrobę, głównie jako zwiększenie aktywności enzymów ze zmianami histologicznymi u szczurów. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest znane. Toksyczne działanie na jądra występowało u psów po podaniu dawek przekraczających wartość dawek leczniczych stosowanych u ludzi. U gryzoni odnotowano często związane z dawką występowanie podrażnienia górnych dróg oddechowych. Podobne działanie obserwowano po zastosowaniu innych bisfosfonianów. Podczas długotrwałych badań u gryzoni obserwowano także wpływ na dolne drogi oddechowe, jednak znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest wyjaśnione. W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję dawek zbliżonych do dawek klinicznych obserwowano zmiany kostnienia mostka i (lub) czaszki u płodów szczurów oraz hipokalcemię i zgony ciężarnych samic w czasie porodu. Nie znaleziono żadnych dowodów działania teratogennego dawki 3,2 mg/kg mc. na dobę u szczurów i 10 mg/kg mc. na dobę u królików, chociaż dostępne dane dotyczą małej liczby królików. Działanie toksyczne na matkę uniemożliwiło badanie większych dawek. Badania dotyczące genotoksyczności i działania rakotwórczego, nie wykazały występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń:*

Celuloza mikrokrystaliczna  
Krospowidon  
Magnezu stearynian

#### *Otoczka (Opadry AMB Orange):*

Alkohol poliwinylowy  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Glicerol monokaprylokapronian  
Sodu laurylosiarczan  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, tekturowe pudełko.

Wielkość opakowania: 4 tabletki powlekane (1 blister po 4 tabletki), 8 tabletek powlekanych (2 blistry po 4 tabletki), 12 tabletek powlekanych (3 blistry po 4 tabletki).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolni Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 14243

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.12.2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.07.2011

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11/2020