

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Risedronate Sodium Cipla, 35 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 35 mg sodu ryzedronianu (w postaci dwuipółwodnej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 169 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Jasnopomarańczowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy wynoszącej w przybliżeniu 4,2 mm, obustronnie gładkie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej — w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgow. Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej ze złamaniem patologicznym — w celu zmniejszenia ryzyka złamań końca bliższego kości udowej (patrz punkt 5.1).

Leczenie osteoporozy u mężczyzn narażonych na ryzyko złamań kostnych (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nie ustalono dotychczas, przez jak długi okres optymalnie należy stosować bisfosfoniany w leczeniu osteoporozy. Należy okresowo dokonywać oceny zasadności dalszego stosowania sodu ryzedronianu, biorąc pod uwagę korzyści i potencjalne zagrożenia związane ze stosowaniem tego produktu u danego pacjenta, szczególnie jeśli pacjent przyjmuje ten produkt od co najmniej 5 lat.

Dawkowanie

Zalecana dawka u dorosłych to jednak tabletki o mocy 35 mg doustnie raz na tydzień. Tabletki należy przyjmować w ten sam dzień tygodnia.

Ponieważ pokarm istotnie wpływa na wchłanianie sodu ryzedronianu, to aby zapewnić sobie prawidłowe wchłonięcie się przyjętej dawki, pacjent powinien przyjmować sodu ryzedronian w dawce 35 mg:

- Przed śniadaniem: Co najmniej 30 minut przed pierwszym tego dnia posiłkiem, przyjęciem innego produktu leczniczego bądź pierwszym tego dnia napojem (z wyjątkiem wody).

Pacjenta należy pouczyć, aby w przypadku pominięcia dawki, przyjął jedną tabletkę ryzedronianu o mocy 35 mg w dniu, w którym sobie o tym przypomni. Następnie pacjent powinien powrócić do przyjmowania po

jednej tabletki na tydzień w dniu, w którym zwykle ją przyjmował. Nie należy przyjmować dwóch tabletek w ten sam dzień.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikowania dawkowania, ponieważ między osobami w podeszłym wieku (w wieku powyżej 60 lat) a osobami w młodszym wieku nie stwierdza się istotnych różnic w biodostępności, dystrybucji ani eliminacji leku.

Dotyczy to również populacji kobiet po menopauzie w okresie późnej starości, czyli w wieku od 75 lat.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie ma konieczności modyfikowania dawkowania. Natomiast u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) stosowanie sodu ryzedronianu jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania ryzedronianu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności (porównaj punkt 5.1).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletek nie wolno ssać ani rozgryzać, tylko połykać w całości. Aby umożliwić szybkie dotarcie tabletki do żołądka, sodu ryzedronian należy przyjmować w pozycji pionowej (na stojąco lub siedząco), popijając szklanką czystej wody (>120 ml). Przez 30 minut po przyjęciu tabletki nie należy przyjmować pozycji leżącej (patrz punkt 4.4).

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na sodu ryzedronian lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Hipokalcemia (patrz punkt 4.4).

Ciąża i laktacja.

Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pokarm, napoje (z wyjątkiem zwykłej wody) i produkty lecznicze zawierające wielowartościowe kationy (np. jony wapnia, magnezu, żelaza i glinu) mogą wpływać na wchłanianie bisfosfonianów i nie należy przyjmować ich jednocześnie z sodu ryzedronianem (patrz punkt 4.5). W celu osiągnięcia pożądanej skuteczności, należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania i sposobu podawania (patrz punkt 4.2).

Skuteczność bisfosfonianów w leczeniu osteoporozy jest związana z obecnością niskiej gęstości mineralnej tkanki kostnej i/lub przebytego złamania osteoporotycznego.

Sam zaawansowany wiek lub obecność klinicznych czynników ryzyka jest wystarczającym powodem do rozpoczęcia leczenia osteoporozy bisfosfonianami.

Dowody z badań klinicznych potwierdzające skuteczność bisfosfonianów, w tym ryzedronianu, w populacji osób w okresie późnej starości (w wieku powyżej 80 lat) są ograniczone (patrz punkt 5.1).

Stwierdzono związek pomiędzy stosowaniem bisfosfonianów a rozwojem zapalenia błony śluzowej przełyku, zapalenia błony śluzowej żołądka i owrzodzeń przełyku oraz owrzodzeń żołądka i dwunastnicy. W związku z tym należy zachować ostrożność:

- U pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku schorzeń przełyku prowadzących do spowolnienia tranzytu przełykowego lub opóźnienia opróżniania przełyku, np. zwężenie lub achalazja.
- U pacjentów, którzy nie są w stanie pozostawać w pozycji pionowej przez co najmniej 30 minut po przyjęciu tabletki.
- U pacjentów z czynnymi lub niedawno przebytymi chorobami przełyku lub górnego odcinka przewodu pokarmowego (w tym u pacjentów ze stwierdzonym przełykiem Barretta).

Przepisując ten produkt leczniczy, lekarz powinien uświadomić pacjentowi, jak ważne jest ścisłe przestrzeganie zaleconego sposobu przyjmowania tabletek, a także poinformować go o zwróceniu szczególnej uwagi na wszelkie objawy mogące pochodzić z przełyku. Pacjenta należy poinstruować, aby niezwłocznie zwrócił się do lekarza, jeśli pojawią się u niego objawy podrażnienia przełyku, takie jak dysfagia, ból przy przełykaniu, ból zamostkowy, zgaga lub jej nasilenie.

Jeśli u pacjenta stwierdza się hipokalcemię, wówczas zanim rozpocznie się leczenie sodu ryzedronianem należy ją wyrównać. Inne zaburzenia metabolizmu kostnego i składników mineralnych (np. zaburzenia czynności przytarczyc, hipowitaminozę D) należy leczyć w początkowym okresie stosowania sodu ryzedronianu.

Przypadki martwicy kości szczęki i żuchwy, generalnie związane z ekstrakcją zębów i/lub miejscowym zakażeniem (w tym zapaleniem kości i szpiku kostnego), opisywano u chorych na nowotwory złośliwe poddawanych leczeniu za pomocą różnych schematów leczenia obejmujących głównie stosowane dożylnie bisfosfoniany. Wielu z tych pacjentów poddawanych było też chemioterapii i leczeniu glikokortykosteroidami. Przypadki martwicy kości szczęki i żuchwy opisywano też u chorych z osteoporozą otrzymujących doustne bisfosfoniany.

U pacjentów z czynnikami ryzyka (np. nowotwory złośliwe, chemioterapia, radioterapia, leczenie glikokortykosteroidami, niski poziom higieny jamy ustnej) należy przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami rozważyć przeprowadzenie badania stomatologicznego i zastosowanie odpowiednich stomatologicznych środków zapobiegawczych.

W trakcie leczenia chorzy ci powinni w miarę możliwości unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. Jeśli podczas stosowania bisfosfonianów dojdzie u pacjentki do rozwoju martwicy kości szczęki i żuchwy, wówczas jakiegokolwiek zabiegi z zakresu chirurgii szczękowej mogą spowodować nasilenie tego stanu. W przypadku pacjentek wymagających zabiegu stomatologicznego nie ma dostępnych danych, które pozwalałyby na ustalenie, czy przerwanie stosowania bisfosfonianów zmniejsza ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki i żuchwy.

Lekarz prowadzący powinien dostosować plan leczenia pacjenta, opierając się na klinicznej ocenie sytuacji oraz ocenie indywidualnych korzyści i zagrożeń.

Nietypowe złamania kości udowej

Opisywano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Do tych poprzecznych lub krótkich skośnych złamań może dochodzić w dowolnym miejscu kości udowej pomiędzy miejscem zlokalizowanym tuż pod krętarzem mniejszym a miejscem zlokalizowanym tuż nad okolicą nadkłykciową. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie, przy czym w badaniach obrazowych, często na kilka tygodni lub miesięcy przed zgłoszeniem się do lekarza z całkowitym złamaniem kości udowej, widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u chorych leczonych bisfosfonianami, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w kończynie przeciwległej. Opisywano przypadki słabego gojenia się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny korzyści i zagrożeń u chorych, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu zakończenia pełnej diagnostyki.

Pacjentów należy pouczyć, aby w trakcie stosowania bisfosfonianów zgłaszali wszelkie bóle uda, biodra czy pachwiny, a każdy pacjent zgłaszający się z tymi objawami do lekarza powinien zostać poddany diagnostyce w kierunku niepełnego złamania kości udowej.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Omawianego produktu nie powinni przyjmować pacjenci z rzadko występującymi dziedzicznymi zaburzeniami takimi jak: nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp czy zespół złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

W badaniach III fazy dotyczących stosowania sodu ryzedronianu raz dziennie w osteoporozie 33% chorych zgłaszało stosowanie kwasu acetylosalicylowego, a 45% — stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). W badaniu III fazy dotyczącym stosowania sodu ryzedronianu raz w tygodniu u kobiet po menopauzie stosowanie kwasu acetylosalicylowego zgłaszało 57% pacjentek, a stosowanie NLPZ — 40%. Wśród uczestniczek, które stosowały regularnie (3 lub więcej dni w tygodniu) kwas acetylosalicylowy lub NLPZ, częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących górnego odcinka przewodu pokarmowego była w przypadku pacjentek leczonych sodu ryzedronianem i pacjentek z grupy kontrolnej zbliżona.

Sodu ryzedronian może być stosowany równolegle z suplementacją estrogenów, jeśli lekarz uzna takie postępowanie za uzasadnione (tylko u kobiet).

Jednoczesne przyjmowanie produktów leczniczych zawierających wielowartościowe kationy (np. jony wapnia, magnezu, żelaza i glinu) może zaburzać wchłanianie sodu ryzedronianu (patrz punkt 4.4).

Ryzedronian sodu nie ulega metabolizmowi po dostaniu się do krążenia ogólnego, nie indukuje enzymów układu cytochromu P450 i w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania sodu ryzedronianu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Z badań na zwierzętach wynika, że sodu ryzedronian w niewielkich ilościach przenika do mleka matki.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sodu ryzedronian nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

8. Działania niepożądane

Sodu ryzedronian został przebadany w badaniach klinicznych III fazy, w których łącznie wzięło udział ponad 15 000 pacjentów. Większość działań niepożądanych stwierdzanych w badaniach klinicznych cechowało się małym lub umiarkowanym nasileniem i zwykle nie wymagało przerwania podawania badanego leku.

Poniżej wymieniono zdarzenia niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych III fazy przeprowadzonych z udziałem kobiet po menopauzie z osteoporozą otrzymujących przez maksymalnie 36 miesięcy ryzedronian w dawce 5 mg/dobę (n = 5020) albo placebo (n = 5048), w przypadku których to zdarzeń stwierdzono możliwy lub prawdopodobny związek przyczynowy ze stosowaniem sodu ryzedronianu (w nawiasach podano częstość występowania danego zdarzenia w grupie leczonej sodu ryzedronianem i w grupie placebo): 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 $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy (sodu ryzedronian — 1,8%, placebo — 1,4%)

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zapalenie tęczówki*

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaparcie (5,0% wobec 4,8%), dyspepsja (4,5% wobec 4,1%), nudności (4,3% wobec 4,0%), ból brzucha (3,5% wobec 3,3%), biegunka (3,0% wobec 2,7%)

Niezbyt często: zapalenia błony śluzowej żołądka (0,9% wobec 0,7%), zapalenia błony śluzowej przełyku (0,9% wobec 0,9%), dysfagia (0,4% wobec 0,2%), zapalenia błony śluzowej dwunastnicy (0,2% wobec 0,1%), owrzodzenie przełyku (0,2% wobec 0,2%)

Rzadko: zapalenie języka ($< 0,1\%$ wobec 0,1%), zwężenie przełyku ($< 0,1\%$ wobec 0,0%)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

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

Badania diagnostyczne

Rzadko: nieprawidłowe wartości parametrów czynnościowych wątroby*

*) W badaniach III fazy dotyczących osteoporozy nie stwierdzono tego typu zdarzeń. Częstość występowania ustalono w oparciu o stwierdzone we wcześniejszych badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane, wyniki badań laboratoryjnych oraz przypadki ponownego włączenia leku po wcześniejszym wystąpieniu zdarzenia niepożądanego.

W jednorocznym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym u kobiet po menopauzie z osteoporozą porównywano stosowanie sodu ryzedronianu w dawce 5 mg raz na dobę (n = 480) ze stosowaniem tego leku dawce 35 mg raz w tygodniu (n = 485), stwierdzono podobne ogólne profile bezpieczeństwa i tolerancji. Stwierdzono wymienione poniżej dodatkowe zdarzenia niepożądane, w przypadku których badacze stwierdzili możliwy lub prawdopodobny związek przyczynowy ze stosowanym lekiem (częstość występowania w grupie stosującej dawkę 35 mg raz w tygodniu większa niż w grupie stosującej dawkę 5 mg raz na dobę): zaburzenia żołądka i jelit (odpowiednio 1,6% i 1,0%) oraz dolegliwości bólowe (odpowiednio 1,2% i 0,8%).

W 2-letnim badaniu z udziałem mężczyzn z osteoporozą w grupie otrzymującej aktywny lek i w grupie otrzymującej placebo uzyskano zbliżone wyniki w zakresie całościowego bezpieczeństwa i tolerancji. Stwierdzone w tym badaniu zdarzenia niepożądane pokrywały się z tymi, które stwierdzano wcześniej u kobiet.

Odchylenia w badaniach laboratoryjnych

U niektórych pacjentów obserwowano we wczesnym okresie leczenia przemijające, bezobjawowe i łagodne podwyższenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy.

W okresie rejestracyjnym stwierdzono następujące działania niepożądane (częstość – rzadko):

Nietypowe podkrętarzowe złamania kości udowej i złamania trzonu kości udowej (działanie niepożądane wspólne dla wszystkich leków z grupy bisfosfonianów).

W okresie rejestracyjnym stwierdzono następujące dodatkowe ciężkie działania niepożądane (częstość nieznana):

Zaburzenia oka

Zapalenie tęczówki, zapalenie błony naczyniowej

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Martwica kości szczęki i żuchwy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Nadwrażliwość i reakcje skórne, w tym obrzęk naczynioruchowy, uogólniona wysypka, pokrzywka, a także pęcherzowe reakcje skórne, które w części przypadków mogą mieć ciężki przebieg, np. zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka oraz leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, a także wypadanie włosów.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Poważne zaburzenia czynności wątroby. W większości zgłoszonych przypadków chorzy oprócz sodu ryzedronianu otrzymywali też inne produkty lecznicze mogące powodować zaburzenia czynności wątroby.

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: Aleje Jerozolimskie 181C, 02222 Warszawa, Tel: +48 22 49 21 301, Fax: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Brak dostępnych informacji na temat leczenia przedawkowania sodu ryzedronianu.

Należy spodziewać się spadku stężenia wapnia w surowicy po znacznym przedawkowaniu. U niektórych pacjentów mogą wystąpić objawy hipokalcemii.

W celu związania ryzedronianu i ograniczenia wchłaniania sodu ryzedronianu należy pacjentowi podać mleko lub leki neutralizujące kwas żołądkowy zawierające magnez. W przypadkach znacznego przedawkowania można rozważyć wykonanie płukania żołądka w celu usunięcia niewchłoniętej części sodu ryzedronianu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki wpływające na budowę i mineralizację kości. Bisfosfoniany
Kod ATC: M05 BA07

Mechanizm działania

Sodu ryzedronian jest pirydynylobisfosfonianem, który wiąże się z hydroksyapatytami kości i hamuje resorpcję tkanki kostnej przez osteoklasty. W wyniku tego dochodzi do obniżenia obrotu kostnego przy zachowaniu aktywności osteoblastów i mineralizacji kości.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach przedklinicznych sodu ryzedronian wykazywał silne działanie hamujące osteoklasty i właściwości przeciwresorpcyjne oraz w sposób zależny od dawki powodował zwiększenie masy kostnej oraz

biomechanicznej wytrzymałości kości. Działanie ryzedronianu zostało potwierdzone w badaniach farmakodynamicznych i klinicznych poprzez pomiar wskaźników biochemicznych obrotu kostnego. W badaniach z udziałem kobiet po menopauzie w obniżanie wartości biochemicznych markerów obrotu kostnego, rozpoczynało się w ciągu miesiąca, przy czym najniższe wartości markery te osiągały po 3 do 6 miesiącach. Stopień obniżenia wartości markerów biochemicznych obrotu kostnego po upływie 12 miesięcy stosowania ryzedronianu w dawce 35 mg raz na tydzień i w dawce 5 mg na dobę był podobny. W badaniach z udziałem mężczyzn z osteoporozą obniżenie wartości biochemicznych markerów obrotu kostnego występowało najwcześniej po 3 miesiącach i po 24 miesiącach było nadal obecne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie i profilaktyka osteoporozy pomenopauzalnej:

Z występowaniem osteoporozy pomenopauzalnej wiąże się kilka czynników ryzyka takich, jak niska masa tkanki kostnej, niska gęstość mineralna kości, wczesna menopauza, palenie tytoniu w wywiadzie oraz występowanie osteoporozy w rodzinie. Klinicznym następstwem osteoporozy są złamania kości. Ryzyko złamań jest tym większe, im więcej jest obecnych czynników ryzyka.

Na podstawie stwierdzonego wpływu na średnią wartość zmiany BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w jednorocznym, wielośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem kobiet po menopauzie z osteoporozą wykazano, że ryzedronian w dawce 35 mg raz w tygodniu (n = 485) jest równoważny ryzedronianowi stosowanemu w dawce 5 mg raz na dobę (n = 480).

W programie badań klinicznych dotyczącym stosowania sodu ryzedronianu raz w na dobę oceniano jego wpływ na ryzyko złamań końca bliższego kości udowej i kręgow u kobiet w okresie wczesnej i późnej menopauzy ze złamaniami lub bez złamań kości. Badano dawki dobowe 2,5 mg i 5 mg, a wszystkie grupy, w tym grupa kontrolna, otrzymywały wapń i witaminę D (jeśli wyjściowe stężenia tych substancji były niskie). Stosując analizę „czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia danego typu” oszacowano ryzyko bezwzględne i względne nowych złamań kręgow i końca bliższego kości udowej.

- Do dwóch badań klinicznych kontrolowanych placebo (n = 3661) włączono kobiety po menopauzie w wieku poniżej 85 lat z obecnymi wyjściowo złamaniami kręgow. Stwierdzono, że sodu ryzedronian w dawce 5 mg raz na dobę podawany przez 3 lata doprowadził do obniżenia ryzyka nowych złamań kręgow względem ryzyka stwierdzanego w grupie kontrolnej.

U kobiet z co najmniej 2 lub co najmniej 1 złamaniem kręgu względne zmniejszenie ryzyka wyniosło odpowiednio 49% i 41% (częstość występowania nowych złamań w przypadku stosowania sodu ryzedronianu odpowiednio 18,1% i 11,3%, a w przypadku stosowania placebo — odpowiednio 29,0% i 16,3%). Powyższy efekt leczenia pojawił się już pod koniec pierwszego roku stosowania sodu ryzedronianu. Korzystne efekty wykazano też u kobiet, u których wyjściowo stwierdzano złamania mnogie. Stosowanie sodu ryzedronianu w dawce 5 mg raz na dobę prowadziło też do mniejszego niż w przypadku grupy kontrolnej rocznego obniżenia wzrostu.

- Do dwóch badań klinicznych kontrolowanych placebo włączono kobiety po menopauzie w wieku powyżej 70 lat z obecnymi wyjściowo złamaniami kręgow lub bez złamań. Do badania włączano kobiety w wieku od 70 do 79 lat z wartością wskaźnika BMD T-score szyjki kości udowej poniżej -3 SD (-2,5 SD przy korzystaniu z wartości referencyjnych pochodzących z badania NHANES III) oraz co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka. Kobiety w wieku od 80 lat mogły być włączane do badania na podstawie obecności co najmniej jednego pozaszkieletowego czynnika ryzyka złamania końca bliższego kości udowej albo obniżonej gęstości mineralnej kości na poziomie szyjki kości udowej. Statystycznie znamiennej różnicy w skuteczności między ryzedronianem a placebo udało się wykazać dopiero wówczas, gdy grupę stosującą ryzedronian w dawce 2,5 mg połączono z grupą stosującą dawkę 5 mg. Przedstawione poniżej wyniki uzyskano w oparciu o przeprowadzoną *a posteriori* analizę w podgrupach wyróżnionych ze względu na zastosowane postępowanie kliniczne oraz aktualne definicje osteoporozy:

- W podgrupie pacjentek z wartością wskaźnika BMD T-score szyjki kości udowej poniżej -2,5 SD (wg kryteriów NHANES III) i co najmniej jednym złamaniem kręgow wyjściowo, sodu ryzedronian podawany przez 3 lata doprowadził do obniżenia ryzyka złamań końca bliższego kości udowej o 46% relatywnie do grupy kontrolnej (częstość występowania złamań końca bliższego kości udowej wyniosła

dla grupy powstałej z połączenia grupy otrzymującej dawkę 2,5 mg z grupą stosującą dawkę 5 mg 3,8%, a dla grupy placebo — 7,4%).

- Z danych wynika, że w grupie kobiet w okresie późnej starości (w wieku powyżej 80 lat) ochrona przed złamaniami może być jednak mniejsza niż wynikałoby to z powyższych danych. Może to wynikać z rosnącego w miarę starzenia się znaczenia pozaszkieletowych czynników ryzyka złamania końca bliższego kości udowej. W badaniach tych dane analizowane jako poboczny punkt końcowy ujawniły obniżenie się ryzyka nowych złamań kręgow u pacjentek z niskimi wartościami BMD szyjki kości udowej bez złamania kręgu oraz u pacjentek z niskimi wartościami BMD szyjki kości udowej ze złamaniem kręgu lub bez złamania kręgu.

- W wyniku stosowania sodu ryzedronianu w dawce 5 mg raz na dobę przez 3 lata stwierdzono zwiększenie, względem grupy kontrolnej, wartości gęstości mineralnej tkanki kostnej (BMD) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjce kości udowej, krętarzu i nadgarstku oraz utrzymanie się na tym samym poziomie w połowie długości trzonu kości promieniowej.
- W okresie rocznej obserwacji bez leczenia, którą przeprowadzono po zakończeniu wspomnianych 3 lat leczenia sodu ryzedronianem w dawce 5 mg raz na dobę doszło do szybkiego odwrócenia hamującego wpływu sodu ryzedronianu na tempo obrotu kostnego.
- Badania histopatologiczne wycinków kości od kobiet po menopauzie leczonych sodu ryzedronianem w dawce 5 mg raz na dobę przez okres od 2 do 3 lat wykazały spodziewany umiarkowany spadek obrotu kostnego. Tkanka kostna powstająca podczas leczenia sodu ryzedronianem cechowała się prawidłową strukturą blaszkowatą i prawidłowym zmineralizowaniem. Dane te, w kontekście stwierdzenia spadku częstości występowania złamań osteoporotycznych w obrębie kręgosłupa u kobiet z osteoporozą, wydają się wskazywać na niewystępowanie żadnego szkodliwego wpływu leku na jakość tkanki kostnej.
- Wyniki badań endoskopowych wykonywanych u szeregu pacjentek z różnymi umiarkowanymi lub nasilonymi dolegliwościami żołądkowo-jelitowymi, wśród których były zarówno pacjentki stosujące sodu ryzedronian, jak i pacjentki z grupy kontrolnej, wykazały niewystępowanie związanych ze stosowanym leczeniem owrzodzeń żołądka, dwunastnicy ani przełyku w żadnej z grup, choć u pacjentek stosujących sodu ryzedronian stwierdzano niezbyt często zapalenie błony śluzowej dwunastnicy.

Leczenie osteoporozy u mężczyzn

W dwuletnim badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem 284 mężczyzn z osteoporozą (zakres wieku od 36 do 84 lat) wykazano skuteczność stosowania sodu ryzedronianu w dawce 35 mg raz w tygodniu (n = 191). Wszyscy pacjenci otrzymywali suplementy wapnia i witaminy D.

Wzrost BMD stwierdzano już 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia sodu ryzedronianem. W wyniku stosowania sodu ryzedronianu w dawce 35 mg raz w tygodniu, po 2 latach stwierdzono średnio wzrost, w porównaniu z placebo, wartości BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjce kości udowej, krętarzu i całym biodrze w stosunku do placebo. W badaniu tym nie wykazano skuteczności przeciwzłamaniowej.

Wpływ sodu ryzedronianu na kości (zwiększenie BMD i zmniejszenie BTM) jest u mężczyzn i kobiet podobny.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sodu ryzedronianu poddano ocenie w trwającym 3 lata badaniu (złożonym z rocznego randomizowanego, wielośrodkowego, kontrolowanego placebo badania klinicznego w grupach równoległych prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, po którym nastąpiło dwuletnie badanie otwarte). Badanie to przeprowadzone zostało na populacji pediatrycznej w wieku od 4 do mniej niż 16 lat z łagodną lub umiarkowaną postacią *osteogenesis imperfecta*. W badaniu tym pacjenci ważący od 10 kg do 30 kg otrzymywali sodu ryzedronian w dawce 2,5 mg raz na dobę, a ważący ponad 30 kg — dawce 5 mg raz na dobę.

Po zakończeniu rocznej fazy randomizowanej, kontrolowanej placebo z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, wykazano statystycznie znamienne wzrost BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w grupie leczonej ryzedronianem wobec placebo. W grupie tej jednak stwierdzono jednocześnie zwiększoną liczbę pacjentów z co najmniej 1 nowym morfometrycznym (stwierdzonym w badaniu rentgenowskim) złamaniem

kręgu. W trakcie rocznego okresu leczenia w warunkach podwójnie ślepej próby odsetek pacjentów, u których doszło do złamań klinicznych wyniósł 30,9% w grupie otrzymującej sodu ryzedronian i 49,0% — w grupie placebo. W okresie leczenia w warunkach otwartej próby, kiedy wszyscy uczestnicy badania otrzymywali ryzedronian (od 12. do 36. miesiąca badania) złamania kliniczne odnotowano u 65,3% pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grupy placebo i 52,9% pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grupy otrzymującej sodu ryzedronian. Ogólnie rzecz biorąc, uzyskane wyniki nie potwierdzają zasadności stosowania sodu ryzedronianu u pacjentów pediatrycznych z łagodną lub umiarkowaną postacią *osteogenesis imperfecta*.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie po podaniu dawki doustnej zachodzi względnie szybko (t_{max} ok. 1 h) i nie wykazuje zależności od dawki w zakresach dawek, które przebadano (badanie po podaniu jednorazowym — 2,5 mg do 30 mg; badania z zastosowaniem dawek wielokrotnych — 2,5 mg do 5 mg przy podawaniu raz na dobę i do 50 mg przy podawaniu raz na tydzień). Średnia biodostępność tabletki po podaniu doustnym wynosi 0,63% i ulega zmniejszeniu, kiedy sodu ryzedronian podawany jest z pokarmem. Biodostępność u mężczyzn i kobiet jest zbliżona.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Brak dowodów na to, że sodu ryzedronian jest metabolizowany po wnikięciu do krążenia ogólnego.

Eliminacja

Okolo połowa dawki wchłoniętej z przewodu pokarmowego ulega wydaleniu z moczem w ciągu 24 godzin, natomiast 85% dawki dożyłnej jest wykrywana w moczu po 28 dniach. Średni klirens leku wynosi 105 ml/min, a średni klirens całkowity — 122 ml/min, przy czym różnica ta najprawdopodobniej wynika z adsorpcji leku przez tkankę kostną. Klirens nerkowy ryzedronianu nie wykazuje zależności od stężenia, a między klirensiem nerkowym ryzedronianu a klirensiem kreatyniny stwierdza się zależność liniową. Niewchłonięta część sodu ryzedronianu z tabletki ulega eliminacji w postaci niezmienionej z kałem. Po podaniu doustnym przebieg krzywej obrazującej zmianę stężenia w miarę upływu czasu ujawnia trzy fazy eliminacji z półokresem eliminacji w fazie końcowej wynoszącym 480 godzin.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikowania dawkowania.

Pacjenci stosujący kwas acetylosalicylowy/NLPZ

Wśród uczestniczek, które stosowały regularnie (3 lub więcej dni w tygodniu) kwas acetylosalicylowy lub NLPZ, częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących górnego odcinka przewodu pokarmowego była w przypadku pacjentek leczonych sodu ryzedronianem i pacjentek z grupy kontrolnej zbliżona (patrz punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych na szczurach i psach stwierdzano występowanie zależnego od dawki toksycznego wpływu sodu ryzedronianu na wątrobę, przejawiającego się głównie zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych ze zmianami histologicznymi u szczurów. Nie wiadomo, jakie jest znaczenie kliniczne tych obserwacji. Toksyczny wpływ na jądra stwierdzano u szczurów i psów jedynie przy poziomie ekspozycji przekraczającym maksymalną ekspozycję u ludzi przy podawaniu sodu ryzedronianu w celach leczniczych. Występowanie podrażnienia górnych dróg oddechowych o nasileniu zależnym od dawki było często obserwowane w badaniach na gryzoniach. Podobne efekty stwierdzano w przypadku stosowania

innych bisfosfonianów. W dłużej trwających badaniach na gryzoniach stwierdzano też szkodliwy wpływ na dolne drogi oddechowe, choć nie wiadomo, jakie jest znaczenie kliniczne tych obserwacji. W badaniach nad toksycznym wpływem na reprodukcję przy poziomie ekspozycji zbliżonym do ekspozycji klinicznej, u płodów, których matki zostały poddane ekspozycji, stwierdzano zaburzenia kostnienia w mostku i/lub kościach czaszki, a u ciężarnych samic, którym pozwolono rodzić — hipokalcemię i zwiększoną śmiertelność. Nie stwierdzono żadnych cech teratogenezy przy ekspozycji na poziomie 3,2 mg/kg/dobę u szczurów i na poziomie 10 mg/kg/dobę u królików, choć dane te dotyczą jedynie niewielkiej liczby królików. Przeszkodą w zbadaniu wyższych dawek było występowanie działań toksycznych u samic. Badania genotoksyczności i rakotwórczości nie wykazały żadnych szczególnych zagrożeń dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromelozę
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
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

Produkt leczniczy nie wymaga przechowywania w szczególnych warunkach.

5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium

Wielkości opakowań: Opakowania blistrowe po 4 lub 12 tabletek
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cipla Europe NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Antwerp
Belgia

- 8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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