

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

| | |
|--|-------------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА | |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 | |
| Към Рег. № | 20070062 |
| Разрешение № | 29677, 05-06-2015 |
| Одобрения № | / |

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Risendros 35 mg film-coated tablets
Ризендрос 35 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 35 mg ризедронат натрий, еквивалентни на 32,5 mg ризендренова киселина.

За пълният списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Описание на лекарствения продукт: оранжеви, кръгли, двойно-изпъкнали филмирани таблетки с диаметър 9,0-9,2 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на постменопаузна остеопороза: за намаляване на риска от вертебрални фрактури.

Лечение на доказана постменопаузна остеопороза: за намаляване на риска от фрактури на бедрото (вж. точка 5.1).

Лечение на остеопороза при мъже с повишен риск от фрактури (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза за възрастни е една таблетка от 35 mg веднъж седмично. Таблетката трябва да се приема в един и същи ден всяка седмица.

Начин на приложение

Абсорбцията на ризедронат натрий се влияе от храна и поради това, с цел да се гарантира адекватна абсорбция, пациентите трябва да приемат Ризендрос 35 mg:

- най-малко 30 минути преди първото хранене, приема на друг лекарствен продукт или напитка (различна от чиста вода) за деня.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че ако пропуснат доза, трябва да вземат една таблетка Ризендрос 35 mg в деня, когато са си спомнили за пропуската. След това пациентите трябва да продължат да приемат по една таблетка седмично в деня, в който обикновено я вземат. Не трябва да се приемат две таблетки в един и същи ден.

Таблетките трябва да се поглъщат цели, без да се смучат или дъвчат. За да се подпомогне достигането на таблетката до стомаха, Ризендрос 35 mg трябва да се приема в изправено положение с чаша чиста вода (> 120 ml). Пациентите не трябва да лягат в продължение на 30 минути след приемане на таблетката (вж. точка 4.4).

Трябва да се обмисли допълнителен прием на калций и витамин D, ако приемът им с храната е недостатъчен.



Оптималната продължителност на лечението на остеопороза с бифосфонати не е установена. Необходимостта от продължаване на лечението трябва периодично да се преоценява въз основа на ползите и потенциалните рискове от прилагане на ризедронат при всеки отделен пациент, особено след 5 или повече години на употреба.

Специални популации

Пациенти в напреднала възраст:

Не е необходимо коригиране на дозировката, тъй като бионаличността, разпределението и елиминиранията са подобни при пациенти в напреднала възраст (>60 години) в сравнение с по-млади. Това е показано също и при много по-възрастни хора, 75 и повече години и сред популацията във възраст след менопауза

Пациенти с бъбречни нарушения:

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леки до умерени бъбречни нарушения. Употребата на ризедронат натрий е противопоказана при пациенти с тежки бъбречни увреждания (креатининов клирънс по-нисък от 30 ml/min) (вж. точки 4.3 и 5.2)

Педиатрични пациенти:

Употребата на ризедронат натрий не се препоръчва при деца под 18 годишна възраст поради недостатъчни данни за неговата ефикасност и безопасност (вж. също точка 5.1).

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Хипокалциемия (вж. точка 4.4).

Бременност и кърмене.

Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Храни, напитки (различни от обикновена вода) и лекарствени продукти, съдържащи поливалентни катиони (като калций, магнезий, желязо и алуминий) влияят върху абсорбцията на бифосфонатите и не трябва да се приемат едновременно с Ризендрос 35 mg (вж. точка 4.5). За постигане на очакваната ефикасност е необходимо стриктно спазване на препоръките за дозиране (вж. точка 4.2).

Ефикасността на бифосфонатите при лечение на остеопороза е свързана с наличието на ниска костна минерална плътност и/или преобладаващи фрактури. Само напредналата възраст или клинични рискови фактори за фрактура не са достатъчна причина за започване на лечение на остеопороза с бифосфонати.

Налице са ограничени данни за ефикасност на бифосфонатите, включително ризедронат в значително напреднала възраст (> 80 години) (вж. точка 5.1)

Бифосфонати имат връзка с възникването на езофагит, гастрит, езофагиални и гастро-дуоденални улцерации. Поради това трябва да се подхожда предпазливо при:

- Пациенти с анамнеза за езофагеални нарушения, забавящи езофагеалния пасаж или изпразване, напр. стриктура или ахалазия.
- Пациенти, неспособни да останат изправени в продължение на поне 30 минути след приемане на таблетката.
- Ако ризедронат е приеман от пациенти с активни или скорошни езофагеални или по-горни гастроинтестинални проблеми (включително хранопровод на Барет).

Предписващите лекарството трябва да подчертаят на пациентите важността от спазване на инструкциите за дозировката, както и да внимават при поява на признаци и симптоми на възможна езофагеална реакция. Пациентите трябва да са инструктирани да търсят навременна медицинска помощ, ако развият симптоми на езофагеално дразнене като дисфагия, болка при преглъщане, ретростернална болка или новопоявило се/усилено парене в сърдечната област.



Хипокалциемията трябва да се лекува преди започване на терапията с Ризендрос 35 mg. Другите нарушения на костния и минералния метаболизъм (като паратироидна дисфункция, хиповитаминоза D) трябва да се лекуват от момента на започване лечението с Ризендрос 35 mg.

Остеонекроза на челюстта, най-общо свързвана с екстракция на зъби и/или локална инфекция (включително остеомиелит) е наблюдавана при пациенти с раково заболяване, на терапевтичен режим включващ първоначално интравенозно приложени бисфосфонати. Много от тези пациенти също така са били подложени на химиотерапия и кортикостероиди. Остеонекроза на челюстта също така е била наблюдавана при пациенти с остеопороза, приемащи бисфосфонати орално.

Необходим е стоматологичен преглед с последващи подходящи превантивни стоматологични мерки преди започване на терапия с бисфосфонати при пациенти със съпътстващи рискови фактори (напр. рак, химиотерапия, радиотерапия, кортикостероиди, лоша устна хигиена).

Докато са на лечение, тези пациенти трябва да избягват, доколкото е възможно, агресивни стоматологични процедури. При пациенти, които развиват остеонекроза на челюстта докато са на бисфосфонатна терапия, стоматологична операция може да утежни състоянието. Няма достатъчно налични данни, които да сочат дали прекратяването на лечението с бисфосфонати намалява риска от остеонекроза на челюстта при пациенти с необходимост от стоматологични процедури.

Клиничната преценка на лекуващия лекар, базирана на индивидуалната оценка полза/риск, трябва да бъде водеща в терапевтичния план на всеки пациент.

Атипични фрактури на фемура

Има съобщения за атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост при терапия с бисфосфонати, предимно при пациенти, които са на продължително лечение за остеопороза. Тези напречни или полегати по конфигурация фрактури може да възникнат навсякъде по дължината на фемура – от непосредствено под малкия трохантер до точно над супракондиларното разширение. Тези фрактури възникват след минимална травма или липса на травма и някои пациенти получават болка в бедрото или слабините, често наподобяваща болката характерна за стрес фрактури, седмици до месеци преди появата на пълна фрактура на феморалната кост. Фрактурите често са билатерални. Поради това при пациенти лекувани с бисфосфонати, които са получили фрактура на тялото на феморалната кост трябва да се изследва контралатералния фемур. Съобщава се също за трудно заздравяване на тези фрактури. Трябва да се помисли за прекратяване на терапията с бисфосфонати при пациенти със съмнение за атипична фрактура на фемура, докато продължава изследването на пациента, като се има предвид индивидуалната оценка на съотношението полза/риск.

По време на лечение с бисфосфонати пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всяка болка в бедрото, тазобедрената става или слабините и всеки пациент с такива симптоми трябва да се преглежда за непълна фрактура на фемура.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани официални изследвания на взаимодействията, но по време на клиничните изпитвания не са открити клинично значими взаимодействия с други лекарствени продукти.

Едновременното прилагане с лекарствени продукти, съдържащи поливалентни катиони (като калций, магнезий, желязо и алуминий) ще нарушат абсорбцията на ризендронат натрий (виж точка 4.4).

Ризендронат натрий няма системен метаболизъм, не стимулира цитохром P450 ензимите и се свързва в малка степен с протеините.

Във фаза III на изследванията на ризендронат натрий за остеопороза с ежедневно дозиране, е докладвано за прием на ацетилсалицилова киселина или нестероидни противовъзпалителни



средства съответно при 33% и 45% от пациентките. Във фаза III на изследванията с дозиране веднъж седмично е докладвано за прием на ацетилсалицилова киселина или нестероидни противовъзпалителни средства съответно при 57% и 40% от пациентите. Сред редовно употребяващите ацетилсалицилова киселина или нестероидни противовъзпалителни средства (3 или повече дни седмично), честотата на нежелани реакции на горния храносмилателен тракт при пациенти, лекувани с ризендронат натрий, е подобна на тази при контролната група.

Ако се прецени, че е подходящо, ризендронат натрий може да се прилага съвместно със заместителна терапия с естрогени (само за жени).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на ризендронат натрий при бременни жени. Изследванията върху животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора е неизвестен. Изследвания върху животни показват, че малка част от ризендронат натрий преминава в кърмата.

Ризендронат натрий не трябва да се използва по време на бременност или при кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ризендрос 35 mg няма или има незначително влияние върху шофирането или работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Ризедронат натрий е бил проучван във фаза III на клинични изпитвания, включващи 15 000 пациенти. По-голямата част от нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани в клиничните изпитвания са били леки до умерени по тежест и обикновено не се е изисквало прекратяване на терапията.

Нежеланите реакции, докладвани във фаза III клиничните изпитвания с жени в постменопауза с остеопороза, лекувани 36 месеца с ризедронат натрий 5mg/ден (n=5020) или плацебо (n=5048), отчитайки възможната или вероятната връзка на ризедронат натрий, са посочени по-долу (заболеваемост срещу плацебо е показана в скоби): много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$; $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$);

Нарушения на нервната система:

Чести: главоболие (1.8% срещу 1.4%)

Нарушения на очите:

Нечести: ирит*

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: констипация (5,0% срещу 4,8%), диспепсия (4,5% срещу 4,1%), гадене (4,3% срещу 4,0%), абдоминална болка (3,5% срещу 3,3%), диария (3,0% срещу 2,7%)

Нечести: гатрит (0,9% срещу 0,7%), езофагит (0,9% срещу 0,9%), дисфагия (0,4% срещу 0,2%), дуоденит (0,2% срещу 0,1%), езофагеална язва (0,2% срещу 0,2%)

Редки: глосит ($< 0,1\%$ срещу $0,1\%$), езофагеална стриктура ($< 0,1\%$ срещу $0,0\%$),

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести: скелетномускулна болка (2,1% срещу 1,9%)

Изследвания:

Редки: отклонения в изследванията на чернодробната функция*

*Няма сравними случаи от фаза III изпитвания при остеопороза; честота, базирана на нежелана лекарствена реакция/лабораторни данни/открития при повторно включване на терапията в хода



на предходни клинични проучвания.

В едногодишно, двойно-сляпо, мултицентрово изпитване, сравняващо ризедронат натрий 5 mg дневно (n=480) и ризедронат натрий 35 mg седмично (n=485) при жени в менопауза с остеопороза, обобщените профили на безопасност и поносимост са били подобни. Следните допълнителни нежелани лекарствени реакции, считани за възможни или вероятно свързани с лекарството са били докладвани от изследователя (по-висока честота в групата на ризедронат натрий 35 mg отколкото в групата на ризедронат натрий 5 mg): стомашно-чревни нарушения (1.6% спрямо 1.0%) и болка (1.2% спрямо 0.8%)

В две-годишно изпитване при мъже с остеопороза, общия профил на безопасност и поносимост са били подобни между групата с лечение и плацебо групата.

Лабораторни данни: ранни, кратки, асимптоматични и леки понижения в нивата на серумния калций са наблюдавани при някои пациенти.

Следните допълнителни нежелани реакции са били докладвани по време на пост-маркетингова употреба (с неизвестна честота):

Нарушения на очите:

ирит, увеит

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:
остеонекроза на челюстта.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

свръхчувствителност и кожни реакции, включително ангиоедем, генерализиран обрив, уртикария и булозни кожни реакции и левкоцитопластичен васкулит, някои тежки, включително изолирани доклади за синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некроза и левкоцитокластичен васкулит.

Загуба на коса.

Нарушения на имунната система:

анафилактична реакция

Хепато-билиарни нарушения:

сериозни чернодробни нарушения. В най-често докладваните случаи пациентите са били лекувани и с други лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват чернодробни нарушения.

По време на пост-маркетинговия опит следните нежелани реакции са били докладвани (по честота):

Атипични субтрохантерни и диафизни следните феморални фрактури (нежелани лекарствени реакции при клас бифосфонати).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма специфична информация относно лечението на остро предозиране с ризедронат натрий.



След значително предозиране могат да се очакват понижения на серумния калций. При някои от тези пациенти могат да се появят признаци и симптоми на хипокалциемия.

За свързване на ризендронат натрий и понижаване на абсорбцията му трябва да се дават мляко или антиациди, съдържащи магнезий, калций или алуминий. В случаите на значително предозиране, може да се обмисли възможността за стомашна промивка с цел отстраняване на неабсорбираното количество ризендронат натрий.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бисфосфонати
АТС код: M05 BA 07

Механизъм на действие

Ризендронат натрий е пиридил бифосфонат, който се свързва с костния хидроксиапатит и блокира медираната от остеокластите костна резорбция. Костният обмен се редуцира, докато остеобластната активност и костната минерализация се запазват.

Фармакодинамични ефекти

По време на предклиничните изследвания ризендронат натрий демонстрира мощна анти-остеокластна и анти-резорбтивна активност, както и дозозависимо увеличение на костната маса и биомеханичната скелетна здравина. Активността на ризендронат натрий е потвърдена по време на фармакодинамични и клинични изследвания чрез измерване на биохимичните маркери за костен обмен. В хода на проучванията върху жени менопауза са наблюдавани снижения в биохимичните маркери на костния обмен след 1 месец и достигат максимум в рамките на 3-6 месеца. Пониженията в биохимичните маркери за костен обмен са подобни при ризендронат 35 mg и ризендронат 5 mg приеман ежедневно в рамките на 12 месеца..

При проучвания на мъже с остеопороза, се наблюдава снижение на биохимичните маркери на костите най-рано на 3^{-я} месец и продължава да се наблюдава до 24^{-я} месец.

Клинична ефикасност и безопасност

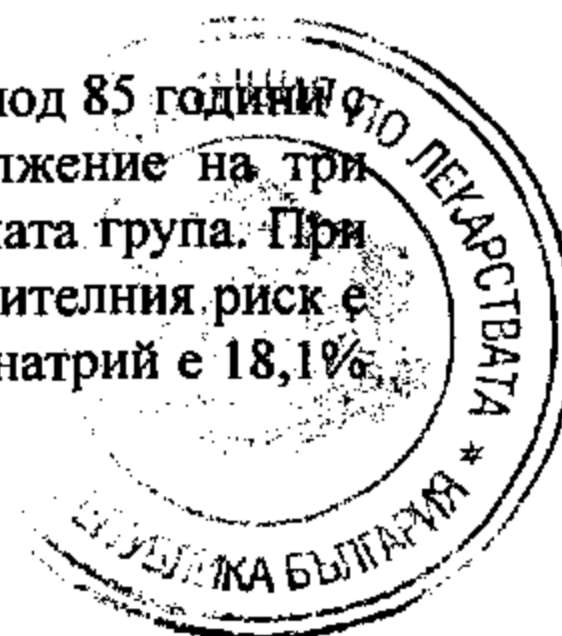
Лечение на постменопаузна остеопороза:

С постменопаузната остеопороза са свързани редица рискови фактори, в това число намалена костна маса, ниска костна минерална плътност (КМП), ранна менопауза, тютюнопушене и фамилна анамнеза за остеопороза. Клиничното следствие от остеопорозата са фрактурите. Опасността от фрактури се увеличава заедно с броя на рисковите фактори.

Основавайки се на ефекта върху средното изменение на КМП на лумбалните прешлени, ризендронат 35 mg, даван веднъж седмично (n=485), се е оказал еквивалентен на ризендронат 5 mg, даван ежедневно (n=480) в едногодишно, двойно-сляпо, мултицентрово проучване при жени в менопауза и с остеопороза.

Клиничната програма за ризендронат натрий, прилаган веднъж дневно, изследва ефекта на ризендронат натрий върху риска от бедрени и вертебрални фрактури и са включени жени с ранна и късна менопауза, с и без фрактури. Във всички групи, включително и контролните, са проучвани дневни дози от 2,5 mg и дози от 5 mg, като са давани калций и витамин D (при ниски изходни нива). Абсолютният и относителният риск от нови вертебрални и бедрени фрактури са определяни чрез прилагане на анализ на „времето до първия случай“.

- Две плацебо-контролирани изпитвания (n=3 661) включват жени в менопауза под 85 години с фрактура на прешлените. Ризендронат натрий 5 mg дневно, даван в продължение на три години, понижава риска от нови вертебрални фрактури в сравнение с контролната група. При жени с поне две или поне една фрактура на прешлените, намаляването на относителния риск е съответно 49% и 41% (честота на нови фрактури на прешлените с ризендронат натрий е 18,1%.



и 11,3% и съответно с плацебо 29,0% и 16,3%). Ефектът от лечението се наблюдава най-рано в края на първата година от терапията. Доказани са и предимства при жени с множествени фрактури преди началото на терапията. Ризендронат натрий 5 mg дневно също така намалява понижението на ръста в сравнение с контролната група.

- Две по-нататъшни плацебо контролирани изпитвания включват жени в менопауза над 70 години с или без фрактура на прешлените. Включени са жени между 70-79 години с КМП Т-отчитане на шийката на бедрената кост < -3 SD (интервал на производителя, напр. $-2,5$ SD използвайки NHANES III (Институт за Национално Здраве и Изследване на Храненето)) и поне един допълнителен рисков фактор. Жени на ≥ 80 години са включени на базата на поне един, несвързан със скелета рисков фактор за фрактура на бедрото или ниска костна минерална плътност на шийката на бедрената кост. Статистическата значимост на ефективността на ризендронат спрямо плацебо се постига само тогава, когато се обединят резултатите от двете групи, третирани с 2,5 mg и 5 mg. Следните факти се основават на a-posteriori анализ на подгрупите, определени от клиничната практика и съвременните дефиниции за остеопороза:

- В подгрупата на пациентките с КМП Т-отчитане на шийката на бедрената кост $\leq -2,5$ SD (NHANES III) и поне една фрактура на прешлените, ризендронат натрий, даван в продължение на три години, намалява риска от фрактури на бедрото с 46% в сравнение с контролната група (честота на фрактурите на бедрото от обединените резултати на групите, получавали ризендронат натрий 2,5 mg и 5 mg е 3,8%, а при плацебо 7,4%);

- Данните показват, че по-ограничена протекция се наблюдава при пациентки в много напреднала възраст (≥ 80 години). Това може да се дължи на нарастващото значение на несвързаните със скелета рискови фактори за фрактура на бедрото с напредване на възрастта.

- В тези изпитвания, данните, анализирани като вторични крайни точки показват намаление на риска от нови фрактури на прешлените при пациентки с ниска КМП на шийката на бедрената кост без фрактура на прешлените и при пациентки с ниска КМП на шийката на бедрената кост със или без фрактура на прешлените.

- Ризендронат натрий 5 mg дневно, даван в продължение на 3 години увеличава костната минерална плътност (КМП) в областта на лумбалните прешлени, бедрената шийка, трохантерите и китката и поддържа постоянна костната плътност в тялото на лъчевата кост, в сравнение с контролната група.

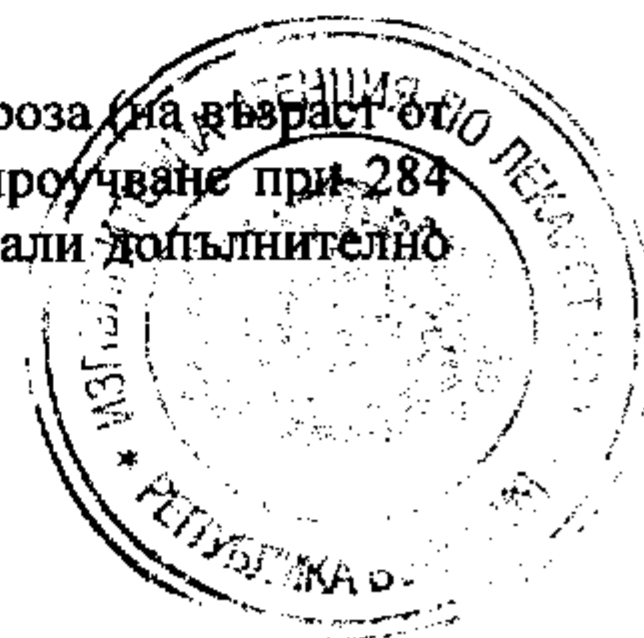
- В едногодишно проследяване на терапията с ризендронат натрий 5 mg дневно в продължение на 3 години, се отчита бързо обратно развитие на подтискащия ефект на ризендронат натрий върху костния обмен.

- Костните проби от биопсиите на жени в менопауза, лекувани с ризендронат натрий 5 mg дневно в продължение на 2 до 3 години, показват очакваното умерено намаление на костния обмен. Костната тъкан, образувана по време на лечението с ризендронат натрий е с нормална ламеларна структура и костна минерализация. Тези данни, заедно с намалената честота на свързани с остеопороза вертебрални фрактури при жени с остеопороза, не показват вреден ефект върху качеството на костта.

- Ендоскопските находки при голям брой пациентки с множество умерени до тежки гастроинтестинални оплаквания в групите на ризендронат натрий и контролната, не показват данни за свързани с лечението стомашни, дуоденални или езофагеални язви и в двете групи, въпреки че в групата на ризендронат натрий в редки случаи се наблюдава дуоденит.

Лечение на остеопороза при мъже

Ризендронат натрий 35 mg веднъж седмично е ефикасен при мъже с остеопороза (на възраст от 36 до 84 години) при две годишно, двойно сляпо, плацебо контролирано проучване при 284 пациенти (ризендронат натрий 35 mg n = 191). Всички пациенти са получавали допълнително калций и витамин D.



Увеличаването на костната минерална плътност (КМП) се наблюдава най-рано на 6^{та} месец от началото на лечението с ризендронат натрий. Ризендронат натрий 35 mg веднъж седмично увеличава костно минералната плътност (КМП) на лумбалните прешлени, бедрената шийка, трохантера и цялата бедрена кост, в сравнение с плацебо групата след две години от лечението. Резултатът от намаляване на фрактурите не е доказан при това проучване.

Ефектът върху костите (увеличаване на КМП и намаляването на ВТМ) от ризендронат натрий е сходен при мъже и жени.

Педиатрична популация:

Безопасността и ефективността на ризендронат натрий е изследвана в 3 годишно проучване (рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, мултицентрово, паралелно групово проучване с продължителност 1 година, последвано от двугодишно известно лечение) при педиатрични пациенти на възраст от 4 до 16 години с лека до умерена остеогенезис имперфекта. В това проучване, пациенти с тегло 10-30 kg са приемали 2,5 mg ризендронат дневно, а пациенти с тегло над 30 kg са приемали 5 mg ризендронат дневно.

След приключването на тази едногодишна фаза на рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, беше доказано статистически значимо повишение на КМП на лумбалните прешлени при групата, приемаща ризендронат спрямо плацебо групата; обаче бе установено увеличаване броя на пациентите с най-малко 1 нова морфометрична (установена чрез рентген) вертебрална фрактура в групата на ризендронат в сравнение тази с плацебо. По време на едногодишния двойно-сляп период процентът на пациенти, съобщавали клинични фрактури е 30,9% в групата на ризендронат и 49,0% в плацебо групата.

По време на периода с известно лечение, когато всички пациенти са приемали ризендронат (12 до 36 месеца), са съобщавани клинични фрактури 65,3% при пациенти, първоначално рандомизирани в плацебо групата и 52,9% при пациенти, първоначално рандомизирани в групата на ризендронат. Като цяло, резултатите не подкрепят употребата на ризендронат натрий при педиатрични пациенти с лека до умерена остеогенезис имперфекта.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

Абсорбцията след перорална доза е относително бърза (t_{max} — 1 час) и е независима от дозата в рамките на изследвания дозов диапазон (изследвана единична доза 2,5 до 30 mg; изследвани многократни дози 2,5 до 5 mg дневно и до доза от 50 mg седмично). Средната перорална бионаличност на таблетките е 0,63% и се понижава, когато ризендронат натрий се приема с храна. Бионаличността е сходна при мъже и жени.

Разпределение:

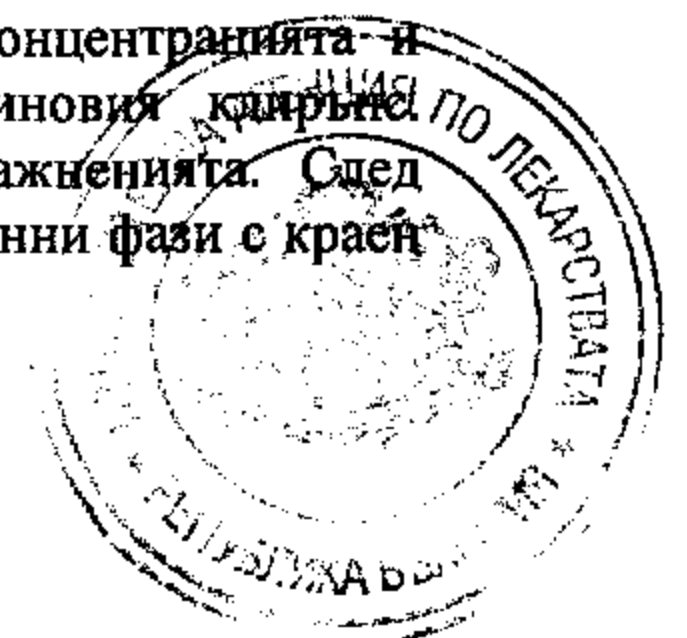
Средният равновесен (steady state) обем на разпределение при хора е 6,3 L/kg. Свързването с плазмените протеини е около 24%.

Биотрансформация:

Няма данни за системен метаболизъм на ризендронат натрий.

Елиминиране:

Приблизително половината от абсорбираната доза се екскретира в урината в рамките на 24 часа и 85% от интравенозната доза се открива в урината до 28 дни. Средният бъбречен клирънс е 105 ml/min и средният общ клирънс е 122 ml/min, като разликата вероятно се дължи на клирънс вследствие абсорбция на костите. Бъбречният клирънс е независим от концентрацията и съществува линейна зависимост между бъбречния клирънс и креатининовия клирънс. Неабсорбираният ризендронат натрий се елиминира непроменен в изпражненията. След перорално приложение, кривата концентрация-време показва три елиминационни фази с краен полуживот 480 часа.



Особена популация:

Пациенти в напреднала възраст:

Не се налага корекция на дозата.

Пациенти, които приемат ацетилсалицилова киселина/НСПВС:

Сред редовно употребяващите ацетилсалицилова киселина или НСПВС (3 или повече дни в седмицата), честотата на нежеланите лекарствени реакции в горната част на стомашно-чревния тракт при пациентите, лекувани с натриев ризедронат се оказва подобна на тази при пациентите от контролната група.

5.3 Предклинични данни за безопасност

По време на токсикологични изследвания при плъхове и кучета, са наблюдавани дозозависими чернодробни токсични ефекти на ризендронат натрий, предимно под формата на ензимни повишения при хистологичните промени у плъхове. Клиничното значение на тези наблюдения е неизвестно. При плъхове и кучета подложени на дози, за които се счита, че са по-високи от терапевтичните при хора, се проявява тестикуларна токсичност. Често при гризачи са наблюдавани дозозависими случаи на възпаление на горните дихателни пътища. Подобни ефекти са отбелязани и при други бисфосфонати. При дългосрочни изследвания върху гризачи са наблюдавани също явления от страна на долните отдели на дихателната система, въпреки че клиничното значение на тези находки е неясно. По време на изследвания на репродуктивната токсичност при експозиция близка до клиничната са наблюдавани промени в осификацията на гръдната кост и/или черепа у фетуси на третирани плъхове, а при бременни женски, оставени да родят, е наблюдавана хипокалциемия и повишена смъртност. При дози от 3,2 mg/kg дневно при плъхове и 10 mg/kg дневно при зайци няма данни за тератогенност, въпреки че наличните данни са от малък брой зайци. Токсичните прояви при бременните животни не позволяват изследвания с по-високи дози. Изпитвания върху генотоксичността и карциногенността, не показват особено специфични рискове за хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро:

Микрокристална целулоза

Кросповидон

Магнезиев стеарат

Обвивка:

Хипромелоза 2910/5

Талк

Макрогол 6 000

Титанов диоксид (E 171)

Железен оксид, червен (E 172)

Железен оксид, жълт (E 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия за съхранение



Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържания на опаковката

OPA/Al/PVC/Al блистер, кутия

Размер на опаковката: 2, 4, 8 и 12 филмирани таблетки

(Размер на опаковката:

2 филмирани таблетки (2 таблетки в блистер, 1 блистер в кутия)

4 филмирани таблетки (4 таблетки в блистер, 1 блистер в кутия)

8 филмирани таблетки (4 таблетки в блистер, 2 блистера в кутия)

12 филмирани таблетки (4 таблетки в блистер, 3 блистера в кутия))

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
Dolni Mecholupy
102 37 Prague
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20070062

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

23.07.2007 / 05.06.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари 2015

