

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Код Р. 2. № 20080262
Разрешение № В6/МА/Мр-52718
25. 11. 2020

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ризида 35 mg филмирани таблетки  
Rizida 35 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 35 mg ризедронат натрий (*risedronate sodium*) [еквивалентен на 32,5 mg ризедронова киселина (*risedronic acid*)].

#### Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 140 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Оранжева, кръгла филмирана таблетка, с вдлъбнато релефно означение "R35" от едната страна и гладка от другата.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

- Лечение на постменопаузална остеопороза, за намаляване на риска от фрактури на прешлените (вертебрални фрактури).
- Лечение на диагностицирана постменопаузална остеопороза, за намаляване на риска от фрактури на бедрото (вж. точка 5.1).
- Лечение на остеопороза при мъже с висок риск от фрактури (вж. точка 5.1).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Препоръчителната доза при възрастни е една таблетка от 35 mg перорално, веднъж седмично. Таблетката трябва да се приема в един и същ ден всяка седмица.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че ако пропуснат таблетка, трябва да я вземат в деня, в който са си спомнили за нея. 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 същ ден.

Трябва да се има предвид допълнителен прием на калций и витамин D, ако количеството приемано с храната е неадекватно.

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 прилагането на ризедронат натрий при всеки отделен пациент, особено след 5 или повече години на употреба.



### Пациенти в старческа възраст

Не се налага корекция на дозата, тъй като бионаличността, разпределението и елиминирането са подобни при пациенти в старческа възраст (над 60-годишна възраст) в сравнение с по-млади. Това е било наблюдавано и при много възрастни хора, над 75-годишна възраст и сред популацията във възраст след менопауза.

### Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с леко или средно тежко бъбречно увреждане, не се налага корекция на дозата. Употребата на ризедронат натрий е противопоказана при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-нисък от 30 ml/min) (вж. точки 4.3 и 5.2).

### Педиатрична популация

Ризедронат натрий не се препоръчва за употреба при деца под 18-годишна възраст, поради недостатъчно данни относно неговата безопасност и ефикасност (вж. също точка 5.1).

### Начин на приложение

Абсорбцията на ризедронат натрий се повлиява от храна и затова с цел гарантиране на адекватна абсорбция, пациентите трябва да приемат таблетката:

- Преди закуска: поне 30 минути преди първото хранене, друг лекарствен продукт или напитка (различна от вода) за деня.

Таблетките трябва да се поглъщат цели, без да се смучат или дъвчат. С цел да се подпомогне достигането на таблетката до стомаха, тя трябва да се приема в изправено положение с чаша обикновена вода ( $\geq 120$  ml). Пациентите не трябва да лягат в продължение на 30 минути след като са приели таблетката (вж. точка 4.4).

### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- 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

Храна, напитки (различни от обикновена вода) и лекарствени продукти, съдържащи поливалентни катиони (като калций, магнезий, желязо и алуминий) влияят на абсорбцията на бифосфонати и затова не трябва да се приемат по едно и също време с ризедронат натрий (вж. точка 4.5). За да се постигне очакваната ефикасност е необходимо стриктно придържане към препоръчаната доза (вж. точка 4.2).

Ефикасността на бифосфонатите при лечение на остеопороза е свързана с наличието на ниска костна плътност и/или чести фрактури. Напредналата възраст или наличието на клинични рискови фактори за фрактура самостоятелно, не са достатъчна причина за започване на лечение на остеопорозата с бифосфонати. Доказателствата в подкрепа на ефикасността на бифосфонатите, включително ризедронат при пациенти в много напреднала възраст ( $> 80$  години) са ограничени (вж. точка 5.1).

Бифосфонатите се свързват с възникването на езофагит, гастрит, езофагеални улцерации и гастродуоденални улцерации, поради което е необходимо внимание:

- при пациенти с анамнеза за заболявания на хранопровода, които забавят езофагеалния пасаж или изпразване, напр. стриктура или ахалазия.
- при пациенти, които не могат да останат изправени поне 30 минути след приемане на таблетката.
- ако ризедронат се прилага на пациенти с активни или скорошни езофагеални или



стомашно-чревни проблеми (включително установен езофагит на Barrett).

Изписващият лекарството трябва да подчертае пред тези пациенти важноста от спазването на указанията за употреба и необходимостта от повишено внимание за признаци и симптоми за възможна езофагеална реакция. Пациентите трябва да са инструктирани да потърсят лекарска помощ, ако развият симптоми на възпаление на хранопровода като дисфагия, болка при преглъщане, ретростернална болка или новопоявили се/влошени киселини.

Хипокалциемията трябва да се лекува преди започване на терапия с ризедронат натрий. Други нарушения в костния и минерален метаболизъм (напр. паратиреоидна дисфункция, хиповитаминоза D) трябва да се лекуват от момента на започване на терапията с ризедронат натрий.

При пациенти с карцином на лечение и преди всичко, получаващи интравенозно бифосфонати, е докладвана остеонекроза на челюстта, главно свързана със зъбна екстракция и/или локални инфекции (включително остеомиелит). Много от тези пациенти получават и химиотерапия и кортикостероиди. За остеопороза на челюстта се съобщава и при пациенти с остеопороза, получаващи перорални бифосфонати.

При пациенти с налични рискови фактори (напр. карцином, химиотерапия, лъчетерапия, кортикостероиди, лоша орална хигиена), преди започване на лечение с бифосфонати трябва да се има предвид подходяща превантивна консултация със стоматолог.

В хода на лечението, ако е възможно, тези пациенти трябва да избягват инвазивни стоматологични процедури. За пациенти, които развият остеонекроза на челюстта докато са на лечение с бифосфонати, челюстната хирургия може да обостри състоянието. При пациенти, нуждаещи се от стоматологични процедури, няма налични данни дали прекъсването на терапията с бифосфонати намалява риска от остеонекроза на челюстта.

Планът на лечение трябва да се ръководи от клиничната преценка на лекуващия лекар, базирайки се на индивидуалната оценка на съотношението полза/риск.

При лечение с бифосфонати се съобщава за остеонекроза на външния слухов проход, свързана главно при дългосрочна терапия. Възможните рискови фактори за остеонекроза на външния слухов проход включват употреба на стероиди и химиотерапия и/или локални рискови фактори, като например инфекция или травма. Вероятността от развитие на остеонекроза на външния слухов проход трябва да се има предвид при пациенти, приемащи бифосфонати, които развиват симптоми от страна на ухото, включително хронични ушни инфекции.

#### Атипични фрактури на фемура

Има съобщения за атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост при терапия с бифосфонати, 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 бифосфонати, 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 бифосфонати 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 бифосфонати 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.

#### Помощни вещества:

##### *Лактоза*

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

##### *Натрий*

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие.**

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействия, все пак по време на клинични проучвания не са установени клинично значими взаимодействия с други лекарствени продукти. В клинични проучвания фаза III с ежедневно приложение на ризедронат натрий, е било съобщено за употребата на ацетилсалицилова киселина или НСПВС от 33% и съответно 45% от пациентите. В клинично изпитване фаза III с приложение на ризедронат натрий веднъж седмично при жени с постменопауза, употреба на ацетилсалицилова киселина или други НСПВС е била съобщена при 57% и 40% от пациентките. Сред пациентите, употребяващи ацетилсалицилова киселина или НСПВС (3 или повече дни седмично), честотата на нежеланите лекарствени реакции от страна на горните отдели на стомашно-чревния тракт лекувани и с ризедронат натрий, е била сходна с тази при контролните пациенти.

Ако се прецени, че е подходящо, ризедронат натрий може да се прилага едновременно със заместителна терапия с естрогени (само при жени).

Едновременното приемане на лекарства, съдържащи поливалентни катиони (като калций, магнезий, желязо и алуминий) ще повлияе на абсорбцията на ризедронат натрий (вж. точка 4.4).

Ризедронат натрий не подлежи на системен метаболизъм, не индуцира ензимите цитохром P450 и се свързва в ниска степен с плазмените протеини.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на ризедронат натрий при бременни жени. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хора е неизвестен.

##### Кърмене

Проучванията при животни са показали, че малко количество ризедронат натрий преминава в кърмата.

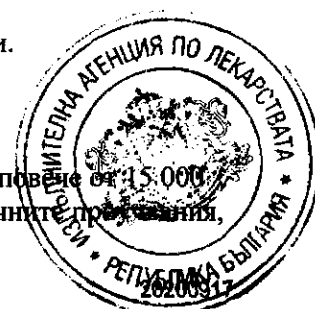
Ризедронат натрий не трябва да се използва от бременни и кърмещи жени.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Ризедронат натрий не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Ризедронат натрий е бил проучен в клинично изпитване фаза III, включващо повече от 15 000 пациенти. Голямата част нежелани реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания,



са леко до умерено тежки и обикновено не се е налагало прекратяване на лечението.

Нежеланите лекарствени реакции съобщени по време на клинични проучвания фаза III, при жени с постменопаузална остеопороза, лекувани в продължение на до 36 месеца с ризедронат натрий в доза 5 mg/дневно (n=5020) или плацебо (n=5048) и за които се счита, че са възможно или вероятно свързани с ризедронат натрий са описани по-долу, като е използвана следната класификация (честотата спрямо плацебо е дадена в скоби): Много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

#### Нарушения на нервната система

*Чести:* главоболие (1,8% спрямо 1,4%)

#### Нарушения на окото

*Нечести:* ирит\*

#### Стомашно-чревни нарушения

*Чести:* запек (5,0% спрямо 4,8%), диспепсия (4,5% спрямо 4,1%), гадене (4,3% спрямо 4,0%), коремна болка (3,5% спрямо 3,3%), диария (3,0% спрямо 2,7%)

*Нечести:* гастрит (0,9% спрямо 0,7%), езофагит (0,9% спрямо 0,9%), дисфагия (0,4% спрямо 0,2%), дуоденит (0,2% спрямо 0,1%), язви на хранопровода (0,2% спрямо 0,2%)

*Редки:* глосит ( $< 0,1\%$  спрямо 0,1%), стриктура на хранопровода ( $< 0,1\%$  спрямо 0,0%)

#### Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

*Чести :* мускулно-скелетни болки (2,1% спрямо 1,9%)

#### Лабораторни изследвания

*Редки* абнормни изследвания за чернодробната функция\*

\* няма данни за честотата от проучвания за остеопороза фаза III; честотата е на база на получените нежелани реакции/лабораторни / или резултати от преразглеждане на по-рано проведени клинични проучвания.

В едногодишно, двойно сляпо, многоцентрово клинично изпитване, сравняващо ризедронат натрий в доза 5 mg дневно (n= 480) и ризедронат натрий 35 mg веднъж седмично (n=485) при жени в постменопауза с остеопороза, обобщените профили на безопасност и ефикасност са били подобни. Докладвани са следните допълнителни нежелани събития, за които се счита, че са вероятно или възможно свързани с приема на лекарството (честотата за ризедронат натрий в доза 35 mg е била по-висока в сравнение с тази за ризедронат натрий в доза 5 mg дневно): стомашно-чревни нарушения (1,6% спрямо 1,0%) и болка (1,2% спрямо 0,8%).

В двегодишно изпитване при мъже с остеопороза, общата безопасност и поносимост са били подобни при групата с лечение и групата с плацебо. Нежеланите реакции са били в съответствие с тези наблюдавани преди това при жени.

#### Лабораторни резултати

При някои пациенти са били наблюдавани ранни, преходни, асимптомни и леки понижения в нивата на серумния калций и фосфат.

В постмаркетинговия период са били съобщени следните допълнителни нежелани реакции (с неизвестна честота):

#### Нарушения на очите

Увеит

#### Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Остеонекроза на челюстта



### Хепатобилиарни нарушения

Сериозни чернодробни увреждания. В повечето от съобщените случаи, пациентите са били лекувани също с други продукти, за които е известно, че причиняват чернодробни увреждания.

### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Реакции на свръхчувствителност и кожни реакции, включително ангиоедем, генерализиран обрив, уртикария и булозни кожни реакции и левкоцитокластичен васкулит, някои от които тежки, включително изолирани съобщения за синдром на Stevens Johnson и токсична епидермална некролиза.

Косопад

### Нарушения на имунната система

Анафилактична реакция

По време на постмаркетинговия опит се съобщават следните реакции:

Редки: Атипични субтрохантерни и диафизни фрактури на феморалната кост (нежелана реакция при клас бифосфонати).

Много редки: Остеонекроза на външния слухов проход (нежелана реакция на класа бисфосфонати).

### 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.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## **4.9 Предозиране**

Няма специфична информация относно лечението на предозиране с ризедронат натрий.

### Симптоми

След съществено предозиране може да се очаква понижаване на серумния калций. При някои пациенти може да се появят и признаци и симптоми на хипокалциемия.

### Лечение

За свързване на ризедронат и за намаляване на абсорбцията на ризедронат натрий трябва да се дават мляко или антиацидни лекарства, съдържащи магнезий, калций или алуминий. В случай на тежко предозиране може да се обърне извършването на стомашна промивка за отстраняване на неусвоенния ризедронат натрий.

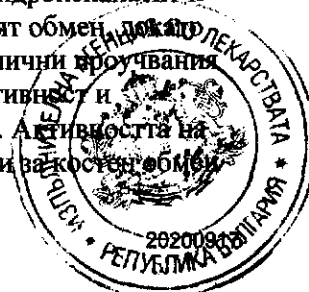
## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Бифосфонати,  
АТС код: M05BA07

### Механизъм на действие

Ризедронат натрий е пиридинилов бифосфонат, който се свързва с костния хидроксиапатит и инхибира медираната от остеокластите костна резорбция. Намалява костният обмен, намалява костната активност и костната минерализация са запазени. В предклинични проучвания ризедронат натрий е показал мощна антиостеокластна и антирезорбтивна активност и дозозависимо повишаване на костната маса и биомеханичната скелетна сила. Активността на ризедронат натрий е била потвърдена чрез измерване на биохимични маркери за костен обмен.



по време на фармакодинамични и на клинични проучвания. В проучвания при жени в постменопауза е било наблюдавано понижаване на биохимичните маркери за костен обмен в рамките на 1 месец и са достигнали максимум за 3 до 6 месеца. Понижението на биохимичните маркери за костен обмен са били подобни за ризедронат натрий в доза 35 mg веднъж седмично и в доза 5 mg дневно за 12 месеца.

В проучване при мъже с остеопороза, понижаването на биохимичните маркери за костен обмен е било наблюдавано най-рано след 3 месеца и продължава да се наблюдава до 24 месеца.

#### Лечение на постменопаузална остеопороза

С постменопаузалната остеопороза са свързани голям брой рискови фактори, в това число намалена костна маса, ниска костна минерална плътност, ранна менопауза, тютюнопушене и фамилна анамнеза за остеопороза. Клиничното следствие от остеопорозата са фрактурите. Опасността от фрактури нараства заедно с броя на рисковите фактори.

Основавайки се на ефекти върху средното изменение на костната минерална плътност (КМП) на лумбалните прешлени, 35 mg ризедронат натрий веднъж седмично (n=485) се оказва еквивалентен на 5 mg дневно (n=480) в едногодишно, двойно сляпо, многоцентрово изпитване на жени в постменопауза с остеопороза.

Клиничната програма за ризедронат натрий прилаган веднъж дневно, е проучвала ефекта на ризедронат натрий по отношение на риска от бедрени или вертебрални фрактури и е включвала жени с начална или късна постменопауза и със или без фрактури. Във всички групи, включително и контролните са били проучвани дневни дози от 2,5 и 5 mg, като са давани и калций и витамин Д (ако изходните нива са били ниски). Абсолютният и относителният риск от нови вертебрални или бедрени фрактури е бил определен чрез анализ на времето до поява на първи случай.

Две плацебо контролирани проучвания (n=3 661) са включвали жени в постменопауза под 85-годишна възраст, с вертебрални фрактури като изходен показател. Ризедронат натрий 5 mg дневно, прилаган в продължение на 3 години е намалил риска от нови вертебрални фрактури в сравнение с контролната група. При жени съответно с поне 2 или поне 1 фрактура на прешлените, намаляването на относителния риск е било съответно 49% и 41% (честота на новите фрактури на прешлените с ризедронат натрий е била 18,1% и 11,3% и респективно с плацебо 29,0% и 16,3%). Ефектът от лечението е бил наблюдаван най-рано в края на първата година от началото на лечението. Били са доказани предимства и при жени с множествени фрактури преди започване на терапията. Ризедронат натрий в доза 5 mg дневно забавя годишното понижаване на ръста в сравнение с контролната група.

Две по-нататъшни плацебо контролирани проучвания са включвали жени в постменопауза на възраст над 70 години, със и без вертебрални фрактури при включването. Били са включени жени на възраст 70-79 години с Т-скор на КМП на шийката на бедрената кост  $< -3$  SD (в зависимост от метода, напр.  $< -2,5$  SD, използвайки NHANES III) и поне един допълнителен рисков фактор. Жени на възраст  $\geq 80$  години са били 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. Статистическа значимост на ефикасността на ризедронат натрий спрямо плацебо е била постигната само тогава, когато се обединят резултатите от двете групи третирани с 2,5 и 5 mg. Следните резултати се основават на анализ *a posteriori* на подгрупите определени от клиничната практика и съвременните дефиниции за остеопороза:

- в подгрупата на пациентките с КМП Т-скор на шийката на бедрената кост  $\leq -2,5$  SD (NHANES III) и поне една фрактура на прешлените, ризедронат натрий, прилаган в продължение на 3 години е намалил риска от фрактури на бедрото с 46% в сравнение с контролната група (честотата на фрактурите на бедрото от обединените резултати при групите, получавали ризедронат натрий 2,5 и 5 mg е 3,8%, а при плацебо 7,4%);
- данните показват, че по-ограничена протекция от тази се наблюдава при пациентки с напреднала старческа възраст (над 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 проучвания данните, анализирани данни от вторичните крайни цели са показали 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.

Ризедронат натрий 5 mg дневно даван в продължение на три години, е повишил костната минерална плътност в областта на лумбалните прешлени, бедрената шийка, трохантерите и китката и е предотвратил загубата на костно вещество от тялото на лъчевата кост в сравнение с контролната група.

При едногодишно проследяване без терапия, след тригодишно лечение с ризедронат натрий 5 mg дневно, е имало бързо обратно развитие на потискащия ефект на ризедронат натрий върху степента на костния обмен.

Костните биопсии от жени в постменопауза, лекувани с ризедронат натрий 5 mg дневно за 2 до 3 години, са показали очаквано умерено понижение на костния обмен. Костната тъкан образувана по време на лечението с ризедронат натрий е била с нормална ламеларна структура и минерализация. Тези данни заедно с намалената честота на свързани с остеопороза фрактури на прешлените при жени с остеопороза, не са показали вреден ефект върху качеството на костта.

Ендоскопските находки при голям брой пациентки с множество умерени до тежки стомашно-чревни оплаквания както в групата с ризедронат натрий, така и в контролната група, не са показали данни за свързани с лечението стомашни, дуоденални или езофагеални язви и в двете групи, въпреки че в групата с ризедронат натрий в редки случаи е бил наблюдаван дуоденит.

#### Лечение на остеопороза при мъже

По време на 2-годишно, двойно сляпо, плацебо контролирано изпитване при 284 пациенти (n=191), 35 mg ризедронат натрий, веднъж седмично е показал ефикасност при мъже с остеопороза (на възраст между 36 и 84 години). Всички пациенти са получавали като добавка калций и витамин D.

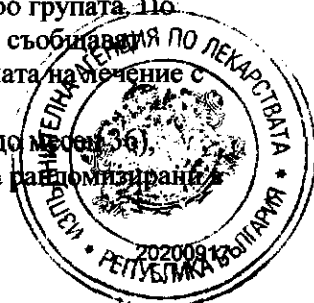
Повишаване на КМП е било наблюдавано на 6-тия месец след началото на лечението с ризедронат натрий. Ризедронат натрий 35 mg веднъж седмично е повишил костната минерална плътност в областта на лумбалните прешлени, бедрената шийка, трохантерите и бедрото като цяло, в сравнение с плацебо след 2-годишно лечение. В това изпитване не е била доказана антифрактурна ефикасност. Костният ефект (повишаване на КМП и понижаване на КМ) на ризедронат натрий е бил подобен при мъже и жени.

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ризедронат натрий са изследвани в 3-годишно изпитване (рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово, паралелно изпитване с продължителност една година, последвано от 2 години на открито лечение) при педиатрични пациенти на възраст от 4 до 16 години с лека до умерена *Osteogenesis imperfecta*. В това изпитване пациенти с тегло 10-30 kg получават ризедронат 2,5 mg дневно и пациенти с тегло над 30 kg получават ризедронат 5 mg дневно.

След завършване на едногодишната рандомизирана, двойно-сляпа, плацебо-контролирана фаза е демонстрирано статистически значимо увеличение на КМП в лумбалната част на гръбначния стълб в групата на лечение с ризедронат спрямо плацебо групата, въпреки това се наблюдава увеличаване на броя на пациентите с най-малко 1 нова морфометрична (открита с рентген) вертебрална фрактура в групата на лечение с ризедронат в сравнение с плацебо групата. По време на едногодишния двойно-сляп период, процентът на пациентите, които съобщават за клинични фрактури е 30,9% в групата на лечение с ризедронат и 49,0% в групата на лечение с плацебо.

В открития период, когато всички пациенти получават ризедронат (месец 12 до месец 36), клинични фрактури са докладвани от 65,3% пациенти, които първоначално са рандомизирани





плацебо групата и от 52,9% пациенти, които първоначално са рандомизирани в групата на лечение с ризедронат. Като цяло, резултатите са недостатъчни за да подкрепят употребата на ризедронат натрий при педиатрични пациенти с лека до умерена *Osteogenesis imperfecta*.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорална доза абсорбцията е сравнително бърза ( $t_{max} \sim 1$  час) и е независима от дозата в рамките на изследвания дозов диапазон (проучване на еднократна доза, 2,5 до 30 mg; проучване на многократни дози, 2,5 to 5 mg дневно до 50 mg седмично). Средната перорална бионаличност на таблетка е 0,63% и се понижава ако ризедронат натрий се прилага заедно с храна. Бионаличността е подобна при мъже и жени.

### Разпределение

Средният обем на разпределение в стационарно състояние е 6,3 l/kg при хора. Свързването с плазмените протеини е около 24%.

### Биотрансформация

Няма данни за системен метаболизъм на ризедронат натрий.

### Елиминиране

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

### Други специални популации

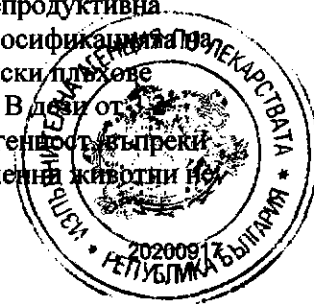
Пациенти в старческа възраст  
Не се налага корекция на дозата.

Лица, употребяващи ацетилсалицилова киселина и НСПВС

Сред редовно употребяващите ацетилсалицилова киселина или НСПВС (3 или повече дни в седмицата), честотата на нежеланите реакции от страна на горните отдели на стомашно-чревния тракт при пациенти лекувани с ризедронат натрий е подобна на тази при пациентите от контролната група.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

По време на токсикологични проучвания при плъхове и кучета, са били наблюдавани дозозависими чернодробни токсични ефекти на ризедронат натрий, предимно под формата на повишаване на чернодробните ензими с хистологични промени у плъховете. Клиничното значение на тези наблюдения е неизвестно. При плъхове и кучета е наблюдавана тестикуларна токсичност при експозиция на дози, които надвишават значително терапевтичната експозиция за хора. В гризачи е било забелязано често възпаление на горните дихателни пътища, свързано с дозата. Подобни ефекти са били наблюдавани и с други бифосфонати. При дългосрочни проучвания при гризачи са били наблюдавани и ефекти върху долните дихателни пътища, въпреки че клиничното значение на тези находки е неясно. В проучвания за репродуктивна токсичност с дози близки до терапевтичните, са били наблюдавани промени в осификацията на стернума и/или черепа на фетуси от третирани плъхове, а при бременните женски плъхове оставени да родят е била наблюдавана хипокалциемия и повишена смъртност. В дози от 10 mg/kg дневно при плъхове и 10 mg/kg дневно при зайци, няма данни за тератогенност, въпреки че данните са налични само за малък брой зайци. Токсичните прояви при бременни животни не



са позволили изпитване на по-високи дози. Проучванията за генотоксичност и карциногенност не са показали повишен риск при хора.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат  
Царевично нишесте  
Прежелатинизирано нишесте (царевично)  
Колоиден, безводен силициев диоксид  
Натриев стеарилфумарат  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие

Поливинилов алкохол  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол  
Талк  
Жълт железен оксид (E172)  
Червен железен оксид (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални предупреждения за съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Прозрачни PVC/PVdC – алуминиеви блистери в картонена кутия.  
Блистерите в опаковката съдържат 1, 2, 4, 8, 10, 12, 12 (3x4), 14, 16, 16 (4x4) или 30 таблетки.  
Болнични опаковки 4 (4x1), 10 (10 x 1) или 50 таблетки (50 x 1).  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem  
Нидерландия



**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. № 20080262

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 04.12.2008 г.

Дата на последно подновяване: 28.01.2014 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

