

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20090/03
Разрешение №	BG/MH/MP-52915
Обработка №	06.01.2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЗИЛАР 35 mg филмирани таблетки.
ZILAR 35 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 35 mg ризедронат натрий (risedronate sodium), които са еквивалентни на 32,5 mg ризедронова киселина.

Помощно вещество с известно действие: Всяка филмирана таблетка съдържа 1,9 mg лактоза
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бяла, кръгла, двойноизпъкнала, филмирана таблетка с диаметър 11,2 mm и височина 5,0 mm, от едната страна на която е отпечатан надпис „35”.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на постменопаузна остеопороза, за понижаване на риска от фрактури на прешлените.
Лечение на доказана постменопаузна остеопороза, за намаляване на риска от фрактури на шийката на бедрената кост. Профилактика на остеопорозата при жени в постменопауза с повишен риск от остеопороза (вижте точка 5.1).

За поддържане или увеличаване на костната маса при жени в постменопауза, подложени на продължително (повече от 3 месеца) системно лечение с кортикостероиди в дози $\geq 7,5$ mg/ден преднизон или негов еквивалент.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза при възрастни е една таблетка 35 mg седмично, приета перорално.

Начин на приложение

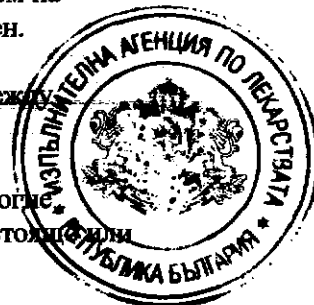
Таблетката трябва да се приема през един и същи ден от седмицата. Абсорбцията на Ризедронат се повлиява от храна и поради това, с цел да се гарантира адекватна абсорбция, пациентите трябва да приемат Ризедронат:

- **Преди закуска:** Най-малко 30 минути преди първият прием на храна, друг лекарствен продукт или напитка (различна от обикновена вода) за деня.

Пациентите трябва да бъдат предупредени, че ако пропуснат доза, таблетката Зилар 35 mg трябва да бъде взета в деня, в който се сетят. После те продължават с нормалния прием на таблетката, веднъж седмично. Не трябва да се приемат две таблетки в един и същи ден.

Ако случайно бъде пропусната доза, Ризедронат може да се приеме преди закуска, между храненията или вечер съгласно указанията по-горе.

Таблетките трябва да се поглъщат цели, без да се смучат или дъвчат. За да се подпомогне достигането на таблетката до стомаха, Ризедронат трябва да се приема в изправено (стоящо) положение.



седнало) положение с чаша обикновена вода (≥ 120 ml). Пациентите не трябва да лягат в продължение на 30 минути след приемането на таблетката (вижте 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 преценява 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 старческа възраст:

Не е необходимо коригиране на дозата, тъй като бионаличността, разпределението и елиминирането при лицата в старческа възраст (> 60 -годишна възраст) са сходни с тези при младите.

Това е показано също и при много по-възрастни хора, на 75 и повече години и сред популацията във възраст след менопауза.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на ризедронат при деца под 18 години поради недостатъчни данни за неговата безопасност и ефикасност (вижте точка 5.1).

Бъбречно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Употребата на ризедронат натрий е противопоказана при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) (вижте точка 4.3 и 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Хипокалциемия (вижте 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 например калций, магнезий, желязо и алуминий), пречат на абсорбцията на бисфосфонатите и не трябва да се приемат едновременно с Ризедронат (вижте точка 4.5.). За постигане на очакваната ефикасност е необходимо стриктно спазване на препоръките за дозиране (вижте точка 4.2).

Ефикасността на бисфосфонатите при лечението на остеопороза е свързана с наличието на ниска костна минерална плътност и/или преобладаващия вид фрактура.

Старческата възраст или наличието на клинични рискови фактори за фрактура сами по себе си не са основание за започване на лечение за остеопороза с бисфосфонат.

Данните за ефикасността на бисфосфонатите, включително Ризедронат, при жени в значително старческа възраст (> 80 години) са ограничени (вижте точка 5.1).

Някои бисфосфонати се свързват с възникването на езофагит, гастрит, езофагеални улцерации и гастродуоденални улцерации. Следователно трябва да се подхожда предпазливо при

- При пациенти с анамнеза за езофагеални нарушения, забавящи езофагеалния пасаж или изпразване, напр. стриктура или ахалазия;



- при пациенти, неспособни да останат в изправено положение в продължение на най-малко 30 минути след приемане на таблетката;
- ако ризедронат се прилага при пациенти с активни или неотдавнашни проблеми на хранопровода или проблеми, свързани с горния отдел на стомашно-чревния тракт (включително Баретов хранопровод).

Предписващите лекарството лекари трябва да подчертаят пред пациентите колко важно е спазването на указанията за дозиране и да следят внимателно за признаци и симптоми на евентуална езофагеална реакция. Пациентите трябва да получат указания да търсят навременна медицинска помощ, ако развият симптоми на езофагеално дразнене като например дисфагия, болка при преглъщане, ретростернална болка или поява/влошаване на стомашни киселини.

Хипокалциемията трябва да се лекува преди започване на лечение с ризедронат. Останалите нарушения на костния и минералния метаболизъм (напр. паратироидна дисфункция, хиповитаминоза D) трябва да се лекуват от момента на започване на лечението с ризедронат.

Остеонекроза на челюстта, обикновено свързана с екстракция на зъб или локална инфекция (включително остеомиелит) се съобщава при пациенти, подложени на лечение за рак, което включва интравенозно прилагани бифосфонати. Много от тези пациенти са били подложени и на химиотерапия и са им прилагани кортикостероиди. Остеонекроза на челюстта се съобщава и при пациенти, приемали перорално бифосфонати.

Преди започване на лечение с бифосфонати, трябва да се направи дентален преглед при пациенти, при които са налице рискови фактори (например рак, химиотерапия, радиотерапия, кортикостероиди, влошена хигиена на устната кухина).

Докато се лекуват, тези пациенти трябва да избягват, доколкото е възможно, инвазивни стоматологични процедури. Стоматологична хирургическа интервенция при пациенти, които са развили остеоонекроза на челюстта по време на лечението с бифосфонати, може да влоши състоянието им. Няма налични данни, указващи дали прекратяването на лечението с бифосфонати намалява риска от остеоонекроза на челюстта при пациенти с необходимост от стоматологични процедури.

Терапевтичният план на всеки пациент трябва да се ръководи от клиничната преценка на лекуващия лекар, основана на индивидуалната оценка за полза-риск.

При лечение с бифосфонати се съобщава за остеоонекроза на външния слухов проход, свързана главно при дългосрочна терапия. Възможните рискови фактори за остеоонекроза на външния слухов проход включват употреба на стероиди и химиотерапия и/или локални рискови фактори, като например инфекция или травма. Вероятността от развитие на остеоонекроза на външния слухов проход трябва да се има предвид при пациенти, приемащи бифосфонати, които имат 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 същите



за атипична фрактура на фемура, докато продължава изследването на пациента, като се има предвид индивидуалната оценка на съотношението полза/риск.

По време на лечението с бифосфонати пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всяка болка в бедрото, тазобедрената става или слабните 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 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 проучвания за взаимодействията, но по време на клиничните изпитвания не се установяват клинично значими взаимодействия с други лекарствени продукти.

Едновременно приемане на лекарствени продукти и храни, съдържащи поливалентни катиони (например калций, магнезий, желязо и алуминий) повлиява на абсорбцията на ризедронат натрий (вижте точка 4.4).

Ризедронат натрий не се метаболизира системно, не активира цитохром P450 ензимите и се свързва в малка степен с протеините.

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на ризедронат натрий при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вижте точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Проучванията при животни показват, че малки количества ризедронат натрий се излъчват с млякото. Ризедронат натрий не трябва да се използва при бременност или от кърмачки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ризедронат натрий няма или има незначително влияние върху шофирането и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Ризедронат натрий е проучен при клинични изпитвания на фаза III, обхващащи повече от 15 000 пациента.

Повечето нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при клиничните изпитвания, умерени по тежест и обикновено не налагат прекратяване на лечението.



Нежеланите събития, за които се съобщава при клиничните изпитвания от фаза III сред жени в постменопауза с остеопороза, лекувани в продължение на до 36 месеца с ризедронат в доза 5 mg/ден (n=5 020) или плацебо (n=5 048) и които се смятат за възможно или вероятно свързани с ризедронат, са изредени по-долу в следните групи (честотата спрямо плацебо е посочена 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 ($< 1/10\ 000$), 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 очите:

Нечести: ирит.*

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: запек (5,0% спрямо 4,8%), диспепсия (4,5% спрямо 4,1%), гадене (4,3% спрямо 4,0%), коремни болки (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%), езофагеална язва (0,2% спрямо 0,2%).

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

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

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

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

Изследвания:

Редки: отклонения в изследванията на чернодробната функция.*

* Няма сравними случаи от фаза III изпитвания при остеопороза; честотата е въз основа на нежелано събитие/лабораторно изследване/повторно включване на терапията в хода на предходни клинични изпитвания.

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 реакции, считани за възможни или вероятно свързани с лекарството са били докладвани от изследователите (по-висока честота в групата на ризедронат натрий 35 mg, отколкото 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 изследвания: При някои пациенти се наблюдават ранни, преходни, асимптоматични и леки понижения в нивата на серумен калций и фосфати.

При употребата след пускане на пазара се съобщават следните допълнителни нежелани лекарствени реакции (честотата е неизвестна):

Нарушения на очите:

Ирит, увеит.



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:
Остеонекроза на челостта

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:
Свърхчувствителност и кожни реакции, включващи ангиоедем, генерализиран обрив, уртикария, булозни кожни реакции, някои от които тежки, включително изолирани случаи на синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза и левкоцитокластичен васкулит, косопад.

Нарушение на имунната система
Анафилактична реакция.

Хепато-билиарни нарушения
Сериозни хепато-билиарни нарушения. В повечето от докладваните случаи пациентите са лекувани с други лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват нарушения на черния дроб.

По време на пост маркетинговия период следните нежелани реакции са докладвани (редки): Атипична субтрохантерна фрактура и фрактура на диафизатана бедрената кост (нежелана реакция, свързана с групата на 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.: +3592 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма специфична информация относно лечението на предозиране с ризедронат натрий.

След значително предозиране може да се очаква понижение на серумния калций. При някои от пациентите може също така да се проявят признаци и симптоми на хипокалциемия. Най-ранният симптом на хипокалциемия е усещането за бодежи по дисталните части на дланите и ходилата. Останалите симптоми включват мускулни и коремни спазми.

За свързване на ризедронат натрий и намаляване на резорбцията му трябва да се дадат мляко или антиациди, съдържащи магнезий, калций или алуминий. В случаите на значително предозиране може да се обмисли стомашна промивка с цел отстраняване на нерезорбирания ризедронат натрий.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бисфосфонати
АТС код: M05 BA07

Механизъм на действие

Ризедронат натрий е пиридинил бисфосфонат, който се свързва с костния хидроксид и инхибира медираната от остеокластите костна резорбция. Костният обмен се понижава като същевременно се запазват остеобластната активност и костната минерализация.



Фармакодинамични ефекти

При предклиничните проучвания ризедронат натрий демонстрира мощна антиостеокластна и антирезорбтивна активност, както и дозозависимо увеличение на костната маса и биомеханичната здравина на скелета. Активността на ризедронат натрий е потвърдена по време на фармакодинамични и клинични проучвания чрез измерване на биохимичните маркери за костен обмен. В хода на проучванията върху жени в менопауза са наблюдавани понижения в биохимичните маркери за костен обмен в рамките на 1 месец и достигнат максимум след 3-6 месеца. Пониженията в биохимичните маркери за костен обмен са подобни при ризедронат натрий 35 mg, приеман веднъж седмично и 5 mg приеман веднъж дневно в продължение на 12 месеца.

При проучвания на мъже с остеопороза, се наблюдава понижение на биохимичните маркери за костен обмен най-рано на 3-^{ия} месец продължава да се наблюдава в продължение на 24 месеца.

Клинична ефикасност и безопасност

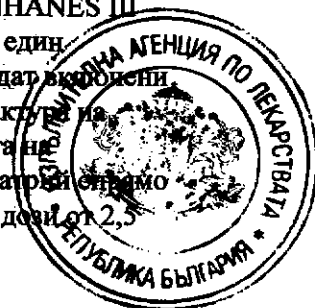
Лечение на постменопаузата остеопороза:

С постменопаузата остеопороза са свързани редица рискови фактори, в това число ниска костна маса, ниска костна минерална плътност, ранна менопауза, тютюнопушене и фамилна анамнеза за остеопороза. Фрактурите се явяват клинично следствие от остеопорозата. Рискът от фрактури се увеличава едновременно с броя на рисковите фактори.

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

Клиничната програма проучва ефекта на ризедронат натрий върху риска от фрактури на шийката на бедрената кост и прешлените, като включва жени в ранна и късна постменопауза, със и без фрактура. Проучени са дози от 2,5 mg и 5 mg, като всички групи, включително контролните, приемат калций и витамин D (при ниски изходни нива). Абсолютният и относителният риск от нови фрактури на прешлени и шийката на бедрената кост се определят чрез анализ на „времето до първи случай“.

- Две плацебо-контролирани изпитвания (n=3 661) обхващат жени в постменопауза на възраст под 85 години с фрактури на прешлени към изходния момент. Ризедронат натрий в доза 5 mg дневно, прилаган в продължение на 3 години, понижава риска от нови фрактури на прешлени спрямо контролната група. При жени с най-малко две или най-малко една фрактура на прешлени, понижението на относителния риск е съответно 49% и 41% (честотата на нови фрактури на прешлени е съответно 18,1% и 11,3% при лечение с ризедронат натрий, а с плацебо – 29,0% и 16,3%). Ефектът от лечението се наблюдава още към края на първата година от лечението. Доказани са и ползи при жени с множество фрактури към изходния момент. Ризедронат натрий в доза 5 mg дневно също така намалява понижението на ръста в сравнение с контролната група.
- Две допълнителни плацебо-контролирани изпитвания обхващат жени в постменопауза на възраст над 70 години, със или без фрактури на прешлени към изходния момент. Обхванати са жени на възраст 70-79 години с T-оценка за КМП в шийката на бедрената кост < - 3 CO (интервал на производителя, т.е. -2.5 CO при използване на NHANES III (Трето национално проучване на здравето и храненето, САЩ) и най-малко един допълнителен рисков фактор. Жени на възраст ≥ 80 години е можело да бъдат включени въз основа на най-малко един, несвързан със скелета, рисков фактор за фрактура на шийката на бедрената кост или ниска костна минерална плътност в шийката на бедрената кост. Статистическа значимост на ефикасността на ризедронат натрий спрямо плацебо се постига единствено когато се обединят двете групи, лекувани с дози от 2,5



mg и 5 mg. Резултатите по-долу се основават единствено на апостериорен анализ на подгрупите, определени от клиничната практика и съвременните определения за остеопороза:

- В подгрупата на пациентите с T-оценка за КМП в шийката на бедрената кост $< -2,5$ CO (NHANES III) и най-малко една фрактура на прешлени към изходния момент, ризедронат натрий, прилаган в продължение на 3 години, понижава риска от фрактури на шийката на бедрената кост с 46% спрямо контролната група (честотата на фрактури на шийката на бедрената кост при обединените групи, лекувани с ризедронат натрий в доза 2,5 и 5 mg, е 3.8%, а при плацебо – 7,4%).
- Данните показват, че при лица в значително напреднала възраст (> 80 години) може да се наблюдава по-ограничен ефект. Това може да се дължи на нарастващото значение на несвързаните със скелета фактори за фрактура на шийката бедрената кост с напредване на възрастта.
- При тези изпитвания данните, анализирани като вторичен краен параметър, показват понижение на риска от нови фрактури на прешлени както при пациенти с ниска КМП в шийката на бедрената кост без фрактура на прешлени, така и при пациенти с ниска КМП в шийката на бедрената кост със или без фрактура на прешлени.
- В сравнение с контролата, ризедронат натрий, прилаган в доза 5 mg дневно в продължение на 3 години, увеличава костната минерална плътност (КМП) в лумбалния отдел на гръбначния стълб, шийката на бедрената кост, трохантера и китката, като предотвратява загубата на кост в тялото на лъчевата кост.
- При проследяване на състоянието една година след прекратяване на лечението с ризедронат натрий в доза 5 mg дневно в продължение на 3 години се отчита бързо обратно развитие на потискащия ефект на ризедронат натрий върху скоростта на костен обмен.
- Костните биопсии от жени в постменопауза, лекувани с ризедронат натрий в доза 5 mg дневно в продължение на 2 до 3 години, показват очакваното умерено понижение на костния обмен. Костната тъкан, образувана по време на лечението с ризедронат натрий, е с нормална ламеларна структура и костна минерализация. Тези данни, съчетани с понижената честота на свързани с остеопороза фрактури на прешлени при жени с остеопороза, не показват вреден ефект върху качеството на костта.

Ендоскопските находки от голям брой пациенти с редица умерени до тежки стомашно-чревни оплаквания както в групата на ризедронат натрий, така и в контролната група не показват данни за свързани с лечението стомашни, дуоденални или езофагеални язви в която и да е от групите, въпреки че в групата на ризедронат натрий нечесто се наблюдава дуоденит.

Лечение на остеопороза при мъже

Ризедронат 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 (ризедронат 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-ия месец от началото на лечението с ризедронат натрий. Ризедронат 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 намаляване на ВТМ) от ризедронат натрий е сходен при мъже и при жени.



Педиатрична популация

Ефективността и безопасността на ризедронат натрий е изследвана в 3 годишно рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано, многоцентрово проучване с успоредни групи, следвано от двугодишно отворено проучване при педиатрични пациенти на възраст между 4 и 16 години с остеогенезис имперфекта. В това проучване, пациентите с телесно тегло между 10-30 kg са приемали ризедронат 2,5 mg дневно, а пациентите с телесно тегло над 30 kg са приемали ризедронат 5 mg дневно.

След завършване на едногодишен рандомизиран, двойно-сляп, плацебо контролиран период, се наблюдава статистически значима повишена костна плътност на лумбалната област на гръбначния стълб при групата на ризедронат спрямо тази на плацебо; увеличен брой пациенти дори с поне 1 нова морфометрична вертебрална фрактура (открита чрез рентгенова снимка) обаче е открит при групата на ризедронат в сравнение с тази на плацебо.

По време на едногодишния двойно-сляп период, процентът на пациентите, които са съобщили клинично потвърдени фрактури е 30,9% в групата на ризедронат и 49,0% в групата на плацебо. В периода на отвореното проучване, когато всички пациенти получават ризедронат (от месец 12 до месец 36), клинично установени фрактури са съобщени от 65,3% от пациентите, първоначално рандомизирани на плацебо групата и с 52,9% от пациентите, първоначално рандомизирани на групата на ризедронат.

Общо казано, резултатите не са в подкрепа на употребата на ризедронат при педиатрични пациенти с остеогенезис имперфекта.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция: Абсорбцията след перорално въвеждане е сравнително бърза ($t_{max} \sim 1$ час) и не зависи от дозата в рамките на проучвания дозов интервал (2,5 до 30 mg). Средната перорална бионаличност на таблетката е 0,63% и намалява, когато ризедронат натрий се приема с храна. Бионаличността при мъже и жени е сходна.

Разпределение: Средният равновесен обем на разпределение при човека е 6,3 l/kg. Свързането с плазмените протеини е около 24%.

Биотрансформация: Няма данни за системно метаболизиране на ризедронат натрий.

Елиминиране: Приблизително половината от абсорбираната доза се екскретира 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 адсорбция към костите. Бъбречният клирънс не зависи от концентрацията, но е налице линейна зависимост между бъбречния клирънс и креатининовия клирънс. Нерезорбираният ризедронат натрий се елиминира непроменен с изпражненията. След перорално приемане профилът концентрация-време показва три фази на елиминация с краен полуживот от 480 часа.

Специални популации:

Пациенти в старческа възраст: не се налага коригиране на дозата.

Употребяващи ацетилсалицилова киселина/НСПВС: Сред редовно употребяващите ацетилсалицилова киселина или НСПВС (3 или повече дни седмично) честотата на нежелани събития в горния отдел на стомашно-чревния тракт при лекуваните с Ризедронат е сходна с тази при пациентите в контролната група (вижте точка 4.5).

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологични изследвания върху плъхове и кучета се наблюдават зависими от дозата токсични чернодробни ефекти от ризедронат натрий, предимно под формата на ензимни повишения у плъховете, съпроводени с хистологични промени. Клиничното значение на тези



наблюдения не е известно. При експозиции, считани за значително превишаващи терапевтичните експозиции при човека, при плъхове и кучета се проявява тестикуларна токсичност. При гризачи често се наблюдават свързани с дозата случаи на раздразнение на горните дихателни пътища. Сходни ефекти се наблюдават и при останалите бисфосфонати. При проучванията върху гризачи за токсичност при многократно приложение се наблюдават и ефекти върху долните отдели на дихателната система, въпреки че клиничното значение на тези находки е неясно. При проучванията за репродуктивна токсичност при експозиции, близки до клиничната се наблюдават промени в осификацията на гръдната кост и/или черепа на фетусите от третирани плъхове, а при оставените да родят бременни женски – хипокалциемия и повишена смъртност. При дози от 3,2 mg/kg/ден при плъхове и 10 mg/kg/ден при зайци няма данни за тератогенност, въпреки че наличните данни са от наблюдения върху малък брой зайци. Токсичният ефект върху майката не позволява изпитването на по-високи дози. Проучванията за генотоксичност и карциногенен потенциал не показват особен риск за хората.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Нишесте, прежелатинирано (царевично)

Целулоза, микрокристална

Кросповидон

Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза

Лактоза монохидрат

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 4000

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Естество на контейнера: Матов блистер от ПВХ/ПЕ/ПВДХ/алуминий в картонена кутия.

Съдържание на опаковката: 4,12 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG,

Stadastrasse 2-18,

61118 Bad Vilbel,

Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20090103



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

Дата на първо разрешаване: 12.03. 2009

Дата на последно подновяване: 14.12.2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2020

