

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ ..... 4089, 29.01.09
Одобрено: ..... 28/09.12.08

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Actonel 5 mg film – coated tablets

Актонел 5 mg филмирани таблетки

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg натриев ризедронат (risedronate sodium), еквивалентен на 4,64 mg ризедронова киселина (risedronic acid).

Помощните вещества: Всяка филмирана таблетка съдържа лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вж. раздел 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Овална, жълта филмирана таблетка с надпис "RSN" от едната страна и "5 mg" от другата.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на постменопаузна остеопороза, за намаляване риска от фрактури на прешлените.

Лечение на доказана постменопаузна остеопороза, за намаляване риска от фрактури на бедрената шийка. Предпазване от остеопороза при жени след менопауза с повишен риск от остеопороза (вж. раздел 5.1).

За поддържане или увеличаване костната маса при жени след менопауза подложени на дългосрочно (повече от 3 месеца), системно кортикостероидно лечение с дози  $\geq 7,5$  mg дневно преднизон или еквивалент.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчваната дневна доза за възрастни е една таблетка от 5 mg перорално.

Абсорбцията на Actonel се влияе от храна. Поради това, с цел гарантиране на адекватна абсорбция, пациентите трябва да приемат Actonel по следните начини:

- Преди закуска: поне 30 минути преди първото хранене, други лекарствени продукти или напитка (различна от чиста вода) за деня.



В случай, че приемът преди закуска не е удобен, Actonel може да се приема между храненията или вечер по едно и също време от деня, като строго се спазват следните указания с цел да се гарантира, че Actonel се приема на празен стомах:

- Между храненията: Actonel трябва да се приема поне 2 часа преди и поне 2 часа след каквото и да било ядене, лекарствен продукт или напитка (различна от чиста вода).
- Вечер: Actonel трябва да се приема поне 2 часа след последното за деня ядене, лекарствен продукт или напитка (различна от чиста вода). Actonel трябва да се приеме поне 30 минути преди лягане.

При случайно пропускане на доза, Actonel 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, Actonel трябва да се приема в правостоящо положение с чаша чиста вода ( $\geq 120$  ml). Пациентите не трябва да лягат в продължение на 30 минути след приемане на таблетката (вж. Раздел 4.4).

Трябва да се обмисли въпроса за приема на допълнителен калций и витамин D, ако приемът с храната е недостатъчен.

*Лица в напреднала възраст:* Не е необходима корекция на дозата, тъй като бионаличността, разпределението и елиминацията са сходни при лица в напреднала възраст (възраст  $> 60$  години) с тези при по-млади индивиди.

*Бъбречни нарушения:* При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане не се налага корекция на дозата. Употребата на натриев ризедронат е противопоказана при пациенти с тежки бъбречни увреждания (креатининов клирънс под  $30 \text{ ml/min}$ ) (вж. раздели 4.3 и 5.2).

*Деца:* Безопасността и ефективността на Actonel при деца и подрастваци не са установявани.

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност спрямо натриев ризедронат или спрямо което и да е от помощните вещества.

Хипокалциемия (вж. Раздел 4.4).

Бременност и кърмене.

Тежко бъбречно заболяване (креатининов клирънс  $< 30 \text{ ml/min}$ ).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Храни, напитки (различни от чиста вода) и лекарствени продукти съдържащи поливалентни катиони (като например калциев, магнезиев, железен и алуминиев) могат да нарушат абсорбцията на бифосфонатите и не трябва да се приемат по



и също време с Actonel (вж. раздел 4.5). За да се постигне желаната ефективност, е необходимо строго спазване на препоръките за дозиране (вж. раздел 4.2).

Ефективността на бифосфонатите при лечението на постменопаузна остеопороза е свързана с наличието на ниска костна минерална плътност (BMD T-индекс в тазобедрената става или лумбалните прешлени  $\leq -2,5$  SD) и/или чести фрактури.

Напредналата възраст или клиничните рискови фактори за фрактури сами по себе си не са причина да се започва лечение на остеопороза с бифосфонат.

Данните, подкрепящи ефективността на бифосфонатите, в това число Actonel при жени в много напреднала възраст ( $> 80$  години) са ограничени (вж. раздел 5.1).

Бисфосфонатите имат отношение към възникването на езофагит, гастрит, езофагеални и гастро-дуоденални улцерации. Поради това трябва да се подхожда предпазливо:

- При пациенти с езофагеални нарушения, забавящи преминаването през хранопровода или изпразването му, напр. стриктури или ахалазия.
- При пациенти, които са неспособни да стоят изправени в продължение на поне 30 минути след приемане на таблетата.
- Ако ризедроната се дава на пациенти с активни или скорошни езофагеални или горни гастро-интестинални проблеми.

Изписващият трябва да изтъкне пред пациента колко е важно да се спазват указанията за дозиране и да се внимава за признаци и симптоми на евентуална 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 лечението с Actonel.

Другите нарушения в костния и минералния метаболизъм (напр. паратироидна дисфункция, хиповитаминоза D) трябва да се лекуват от момента на започване на лечението с Actonel.

Налице са съобщения за остеонекроза на челюстта, свързана в общия случай с екстракция на зъб и/или локална инфекция (включително остеомиелит) при пациенти с карцином включени на терапевтични схеми, съставени предимно от интравенозно прилагани бисфосфонати. Много от тези пациенти са получавали също химиотерапия и кортикостероиди. За остеонекроза на челюстта се съобщава също и при пациенти с остеопороза, получаващи бисфосфонати.

При пациенти със съпътстващи рискови фактори (напр. карцином, химиотерапия, лъчелечение, кортикостероиди, лоша устна хигиена) трябва да се обмисля





стоматологичен преглед с подходяща профилактична дейност преди лечението с бисфосфонати.

Докато получават лечението, тези пациенти трябва ако е възможно да избягват инвазивни зъбни процедури. При пациенти развили остеонекроза на челюстта докато са на лечение с бисфосфонати, стоматологичните операции могат да утежнят състоянието. Няма налична информация за пациенти нуждаещи се от зъбни процедури, която да предполага, че прекратяването на лечението с бисфосфонати снижава риска от остеонекроза на челюстта.

Клиничната преценка на лекуващия лекар трябва да управлява терапевтичния план на всеки пациент въз основа на индивидуална оценка на съотношението полза/риск. Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени нарушения от групата на галактозната непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкоза-галактоза малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

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

В изследванията от фаза III на остеопороза с натриев ризедронат бяха използвани ацетилсалицилова киселина или нестероидни противовъзпалителни средства съответно при 33% и 45% от пациентите.

По преценка натриев ризедронат може да се прилага съвместно с естроген-заместителна терапия.

Едновременното прилагане с лекарствени продукти, съдържащи поливалентни катиони (напр. калциев, магнезиев, железен и алуминиев), нарушава абсорбцията на натриев ризедронат (вж. Раздел 4.4).

Натриев ризедронат не се метаболизира системно, не стимулира цитохром P450 ензимите, има слабо свързване с протеините.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

За натриев ризедронат няма клинични данни за употребата при бременни жени. Експерименталните проучвания върху животни показват репродуктивни токсични ефекти. (вж. Раздел 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Изследванията върху животни показват, че малка част от натриев ризедронат преминава в кърмата.

Натриев ризедронат не трябва да се прилага по време на бременност или при кърмещи жени.



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

Не са наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Натриев ризедронат беше изследван при клинични проучвания от фаза III включващи над 15 000 пациенти. Мнозинството от наблюдаваните по време на клиничните проучвания нежелани лекарствени реакции по тежест бяха леки до умерени и обикновено не налагаха прекратяване на терапията.

Нежеланите реакции докладвани при клиничните проучвания от фаза III сред жени в менопауза с остеопороза, лекувани в продължение на до 36 месеца с натриев ризедронат 5 mg/ден (n = 5020) или плацебо (n = 5048) и приети за вероятно или евентуално свързани с ризедронат, са изредени по-долу, като беше използвана следната конвенция (случаите спрямо плацебо са дадени в скоби):

много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ); не чести ( $\geq 1/1,000$ ;  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10,000$ ;  $< 1/1,000$ ); много редки ( $< 1/10,000$ ).

*Нарушения на нервната система:*

Чести: главоболие (1,8% спрямо 1,4%).

*Очни нарушения:*

Не чести: ирит\*.

*Стомашно-чревни нарушения:*

Чести: констипация (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%).

Не чести: 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%).

*Мускулно-скелетни и съединителнотъканни нарушения:*

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

*Изследвания:*

Редки: абнормни чернодробни функционални изследвания\*

\*Няма сравними инциденти от проучванията при фаза III върху остеопороза; честотата се основава върху отбелязани нежелана реакция/лаборатория/повторен опит в хода на предходни проучвания.

*Лабораторни находки:* При някои пациенти бяха наблюдавани ранни, преходни, безсимптомни и леки снижения в нивата на серумния калций и фосфати.

Допълнително бяха докладвани от постмаркетингово проучване следните нежелани реакции:

*Очни нарушения:*



ирити, уверити.

*Мускулно-скелетни и съединителнотъканни нарушения:*

Остеонекроза на челюстта

*Нарушения на кожата и подкожните тъкани:*

Свръхчувствителност и кожни реакции, включително и ангиоедем, генерализиран обрив, уртикария и булозни кожни реакции, някои от които тежки, включително изолирани съобщения за синдром на Stevens-Johnson и токсични епидермални некролизи.

косопад

*Нарушения на имунната система:*

анафилактична реакция

*Хепато-билиарни нарушения*

Сериозни чернодробни нарушения. В повечето от съобщаваните случаи пациентите са били лекувани с други лекарствени продукти, известни с предизвикване на чернодробни увреждания.

## 4.9 Предозиране

Няма клинични данни относно лечението на остро предозиране с натриев ризедронат. След значително предозиране могат да се очакват понижения в серумния калций. При някои от тези пациенти могат да се явят признаци и симптоми на хипокалциемия. За свързване на натриев ризедронат и понижаване на абсорбцията му трябва да се дават мляко или антиациди, съдържащи магнезий, калций или алуминий. В случай на значително предозиране, може да се обмисли стомашна промивка с цел отстраняване на неабсорбираното количество от натриев ризедронат.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бисфосфонати

АТС код: M05 BA07

Натриев ризедронат представлява пиридинил бисфосфонат, 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. По време на предклиничните изследвания ризедронат демонстрира мощна анти-остеокластна и антирезорбтивна активност, както и дозозависимо увеличение на костната маса и биомеханичната скелетна сила.

Активността на натриев ризедронат беше потвърдена по време на фармакодинамични





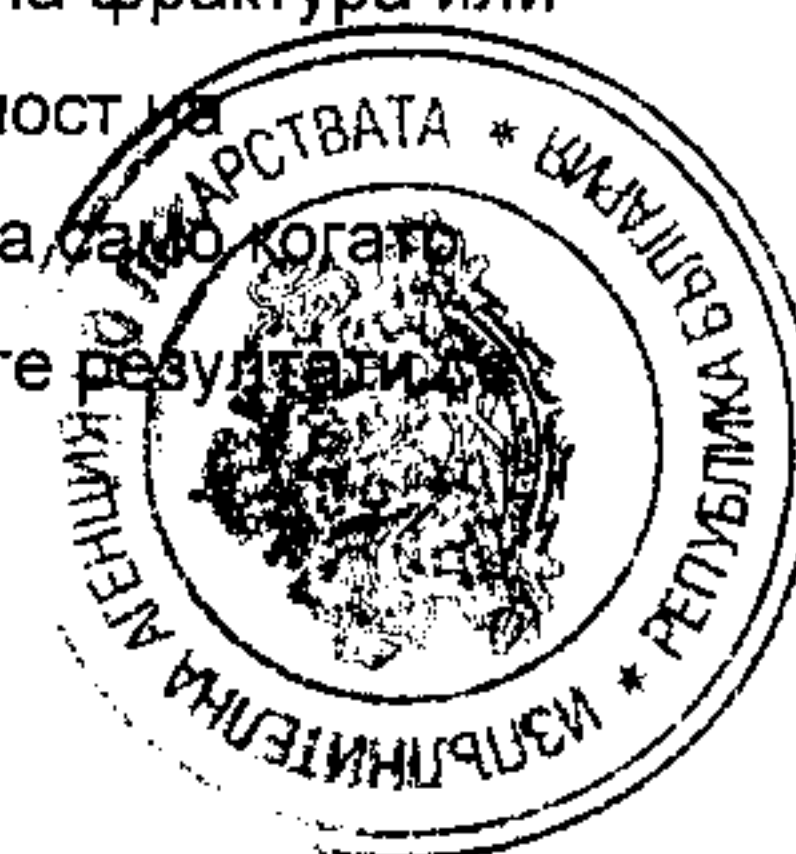
и клинични изследвания чрез измерване на биохимичните маркери за костен обмен. Пониженията в биохимичните маркери за костен обмен бяха наблюдавани в рамките на 1 месец и достигнаха максимум в рамките на 3-6 месеца.

**Лечение и профилактика на постменопаузната остеопороза:**

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

Клиничната програма проучи ефекта от натриев ризедронат върху риска от тазобедрени и прешленни фрактури и включваше жени в началото и в края на менопаузата, с и без фрактури. Във всички групи бяха изпитани дневни дози от 2,5 mg и 5 mg, включително и в контролните групи, които получаваха калций и витамин D (ако нивата в началото се окажеха ниски). Абсолютният и относителният риск от нови вертебрални фрактури се определяше чрез прилагане на анализ на времето до първия случай.

- Две плацебо-контролирани проучвания (n = 3661) включиха жени след менопауза под 85 годишна възраст с вертебрални фрактури в началото. Натриев ризедронат 5 mg дневно даван в продължение на 3 години намали риска от нови вертебрални фрактури в сравнение с контролната група. При жени със съответно поне 2 или поне една вертебрални фрактури, снижението на относителния риск беше съответно 49% и 41% (честота на нови вертебрални фрактури с натриев ризедронат съответно 18,1% и 11,3%, а с плацебо 29,0% и 16,3%). Ефектът от лечението се наблюдава в края на първата година от лечението. Демонстрирани бяха преимущества също и при жени с множествени фрактури в началото. Също така, натриев ризедронат 5 mg дневно намали годишната загуба на ръст в сравнение с контролната група.
- Две следващи плацебо-контролирани проучвания обхванаха жени след менопауза над 70 години с или без вертебрални фрактури в началото. Жените на възраст 70-79 години бяха включени BMD T-индекс на бедрената шийка < -3SD (диапазон на производителя, т.е. -2,5 SD при използване на NHANES III) и поне един допълнителен рисков фактор. Жените ≥ 80 години можеха да бъдат включвани въз основа на поне един извънскелетен рисков фактор за тазобедрена фрактура или ниска костна плътност в бедрената шийка. Статистическа значимост на ефективността от натриев ризедронат спрямо плацебо се достига, само когато двете терапевтични групи 2,5 mg и 5 mg се обединят. Следващите резултати



базиран само върху *a-posteriori* анализ на подгрупите дефинирани по клинична практика и съвременните определения на остеопорозата:

- В подгрупата пациенти с BMD T-индекс на бедрената шийка  $\leq -2,5$  SD (NHANES III) и поне една вертебрална фрактура в началото, натриев ризедронат даван в продължение на 3 години намали риска от тазобедрени фрактури с 46% в сравнение с контролната група (честота на тазобедрени фрактури при комбиниране на групите натриев ризедронат 2,5 mg и 5 mg 3,8%, плацебо 7,4%);
- Информацията показва, че при лица в напреднала възраст ( $\geq 80$  години) може да се наблюдава защита по-ограничена от тази. Това може би се дължи на увеличаващото се значение на извънскелетните фактори за тазобедрена фрактура с увеличаването на възрастта.

При тези проучвания, информацията анализирана като вторична цел показва снижение на риска от нови вертебрални фрактури при пациенти с нисък BMD индекс на бедрената шийка без вертебрални фрактури и при пациенти с нисък BMD индекс на бедрената шийка с или без вертебрални фрактури.

Натриев ризедронат 5 mg дневно даван в продължение на 3 години увеличи костната минерална плътност (BMD) в областта на поясните прешлени, бедрената шийка, трохантерите и китката и предотврати загубата на костно вещество от тялото на лъчевата кост.

- При едногодишно проследяване без терапия след три години лечение с натриев ризедронат 5 mg дневно, налице беше бърза обратимост на супресивния ефект на натриев ризедронат върху скоростта на костния обмен.
- Натриев ризедронат 5 mg дневно при жени след менопауза вземащи естрогени, повишава костната минерална плътност (BMD) само в бедрената шийка и тялото на лъчевата кост в сравнение с жените получаващи само естрогени.
- Костните проби от биопсиите на жени след менопауза третирани с натриев ризедронат 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 Actonel е с нормална ламеларна структура и костна минерализация. Тези данни заедно с намалената честота на фрактури свързани с остеопороза във вертебралната област при жени с остеопороза видимо не сочат вреден ефект върху качеството на костите.
- Ендоскопската находка при голям брой пациенти с различни умерени до тежки гастро-интестинални оплаквания в групите на натриев ризедронат и контролната група, не показва данни за свързани с лечението стомашни, дуоденални или езофагеални язви и в двете групи, въпреки че в групата на натриев ризедронат в редки случаи се наблюдава дуоденит.





- При проучване сравняващо прием преди закуска с прием в друго време на деня сред жени с постменопаузна остеопороза, натрупването на костна минерална плътност в лумбалния отдел на гръбнака беше статистически по-високо при дозирането преди закуска.

#### ***Остеопороза предизвикана от кортикостероиди:***

Клиничната програма включваше пациенти започнали кортикостероидна терапия ( $\geq 7,5$  mg преднизон или еквивалентна доза) в рамките на предходните 3 месеца, и пациентки приемащи кортикостероиди в продължение на повече от 6 месеца.

Резултатите от тези изследвания показват че:

- Натриев ризедронат 5 mg дневно, даван в продължение на една година поддържа или повишава минералната костна плътност в поясните прешлени, бедрената шийка и трохантерите спрямо контролната група.
- Натриев ризедронат 5 mg дневно намалява честотата на вертебралните фрактури проследявани с оглед безопасност в продължение на 1 година спрямо контролна група в обобщени проучвания.
- хистологичните оценки на костните биопсии от пациенти приемащи кортикостероиди и натриев ризедронат 5 mg дневно не проявиха признаци на нарушения в процеса на минерализация.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

*Абсорбция:* Абсорбцията след перорална доза е относително бърза ( $t_{max} \sim 1$  час) и е независима от дозата в рамките на изследвания дозов диапазон (2,5 до 30 mg). Средната бионаличност на таблетките е 0,63% и се понижава, когато натриев ризедронат се приема с храна. Бионаличността е сходна при мъже и жени.

*Разпределение:* Средният steady state обем на разпределение при хора е 6,3 l/kg. Свързването с плазмените протеини е около 24%.

*Метаболизъм:* Няма данни за системен метаболизъм на натриев ризедронат.

*Елиминиране:* Приблизително половината от абсорбираната доза се екскретира в урината в рамките на 24 часа, и 85% от интравенозната доза се открива в урината да 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 в клетите. Бъбречният клирънс е независим от концентрацията, и съществува линейна зависимост между бъбречния клирънс и креатининовия клирънс. Неабсорбираното



лекарствен продукт се елиминира непроменен в изпражненията. След интравенозно приложение, кривата на концентрация-време показва три елиминационни фази с краен полуживот от 480 часа.

*Особени Популации:*

*Лица в напреднала възраст:* не се налага корекция на дозата.

*Лица употребяващи ацетилсалицилова киселина/нестероидни противовъзпалителни средства:* Сред редовно употребяващите ацетилсалицилова киселина или НСПВС (3 или повече дни в седмицата), честотата на нежеланите лекарствени явления от страна на храносмилателната система, 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 върху плъхове и кучета, бяха наблюдавани дозозависими чернодробни токсични ефекти на натриев ризедронат, предимно като повишение на ензимите при хистологичните промени у плъхове. Клиничната значимост на тези наблюдения е неизвестна. Тестикуларна токсичност възникна при плъхове и кучета при експозиции приети за прекомерни в сравнение с човешките терапевтични експозиции. Често при гризачи се наблюдаваха дозозависими случаи на възпаления на горните дихателни пътища. Подобни ефекти са отбелязани и при други бисфосфонати. При дългосрочни изследвания върху гризачи, бяха 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, бяха наблюдавани промени в осификацията на гръдната кост и/или черепа у фетуси на третирани плъхове, а при бременни женски оставени да родят беше 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 позволиха изследванията с по-високи дози. Изследванията върху генотоксичността и карциногенезата, не показват специална опасност за хора.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

*Сърцевина на таблетката:*

Лактоза монохидрат



Микрокристална целулоза

Кросповидон

Магнезиев стеарат

*Филм-покритие:*

Жълт железен оксид E172

Хипромелоза

Макрогол

Хипролозе

Силиконов диоксид

Титаниев диоксид E171.

## **6.2 Несъвместимости**

Не са известни.

## **6.3 Срок на годност**

5 години.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт няма специални условия за съхранение.

## **6.5 Данни за опаковката**

Непрозрачни блистери от PVC/алуминиево фолио с 14 таблетки в картонена кутия, брой на таблетките 14, 28 (2 x 14).

## **6.6 Специални указания за употреба**

Няма специални изисквания.

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

Sanofi Aventis Deutschland GmbH

D- 65926 Frankfurt am Main - Германия.

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20020063 / 24 01 02

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

24 01 2002/ 22 02 07





**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Юни 2008

