

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ДАТА... 12.03.09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СТАДРОНАТ 5 mg филмирани таблетки
STADRONATE 5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg ризедронат натрий (*Risedronate sodium*) (еквивалентни на 4,64 mg ризедронова киселина).

Помощно вещество: 0,57 mg лактоза във всяка таблетка
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бяла, кръгла, двойноизпъкнала, филмирана таблетка с диаметър 6,1 mm и височина 2,6 mm.

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 остеропорозата 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

Препоръчителната дневна доза при възрастни е една 5 mg таблетка перорално. Резорбцията на Ризедронат се повлиява от храна и поради това, с цел да се гарантира адекватна резорбция, пациентите трябва да приемат Ризедронат:

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

В случай че прием преди закуска не е възможен, Ризедронат може да се приема между храненията или вечер, по едно и също време всеки ден, при стриктно спазване на следните указания, за да се гарантира, че Ризедронат се приема на празен стомах:

- Между храненията: Ризедронат трябва да се приема най-малко 2 часа преди и най-малко 2 часа след прием на храна, лекарствен продукт или напитка (различна от чиста вода).
- Вечер: Ризедронат трябва да се приема най-малко 2 часа след последният прием на храна, лекарствен продукт или напитка (различна от чиста вода) за деня. Ризедронат трябва да се приема най-малко 30 минути преди лягане.

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 или седнало) положение с чаша чиста 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.

Пациенти в старческа възраст:

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

Деца и юноши (под 18 годишна възраст):

Не се препоръчва употребата на Ризедронат при деца и юноши поради недостатъчни данни за неговата безопасност и ефикасност.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към ризедронат натрий или към някое от помощните вещества.

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 чиста вода) и лекарствени продукти, съдържащи поливалентни катиони (като например калций, магнезий, желязо и алуминий), пречат на резорбцията 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).

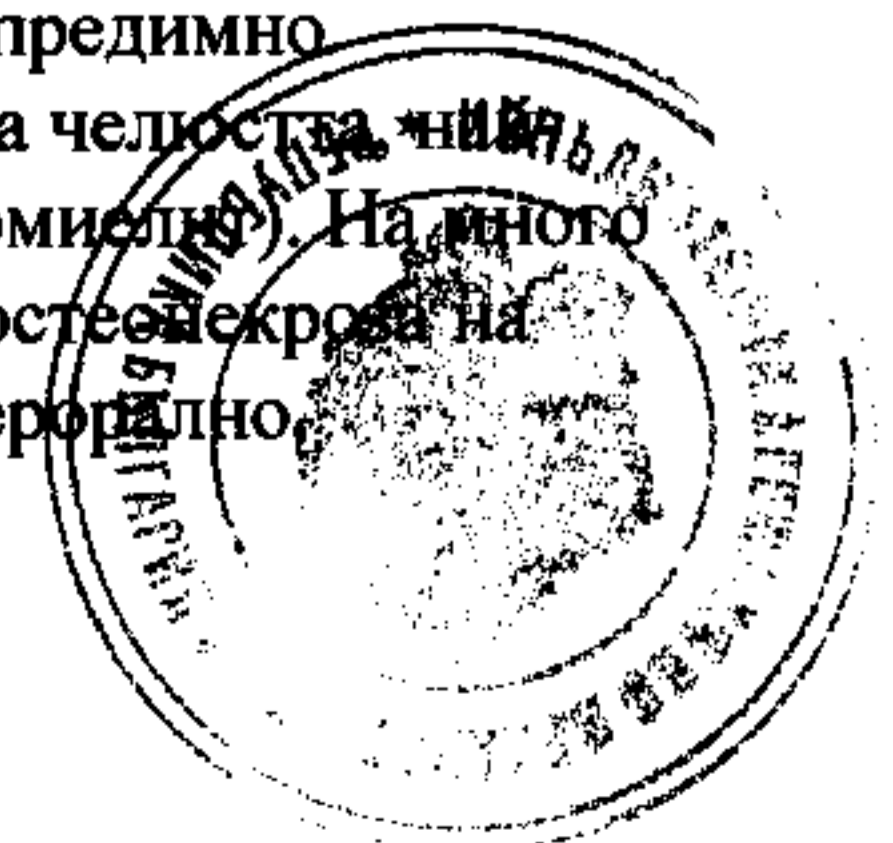
Ефикасността на бисфосфонатите при лечението на постменопаузна остеопороза е свързана с наличието на ниска костна минерална плътност (Т-оценка за КМП в шийката на бедрената кост или лумбалния отдел на гръбначния стълб $\leq -2,5$ СО (стандартни отклонения)) и/или преобладаващия вид фрактура.

Напредналата 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 напреднала възраст (> 80 години) са ограничени (вижте точка 5.1).

Някои бисфосфонати се свързват с възникването на езофагит и езофагеални улцерации. Ето защо пациентите трябва да подхождат с внимание към указанията за дозиране (вижте точка 4.2). При пациенти с анамнеза за езофагеални нарушения, забавящи езофагеалния пасаж или изпразване, напр. стриктура или ахалазия, или при такива, неспособни да останат в изправено положение в продължение на най-малко 30 минути след приемане на таблетката, ризедронат натрий трябва да се прилага с повишено внимание поради ограничения клиничен опит с подобни пациенти. Назначаващите лекарство 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 своевременна медицинска помощ, ако развият симптоми на езофагеално раздразнение като например дисфагия, болка при преглъщане, ретростернална болка или проява/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 началния момент на лечението с Ризедронат.

При пациенти с карцином, подложени на терапевтични режими, които включват предимно интравенозно прилагани бисфосфонати, се съобщава за случаи на остеонекроза на челюстта, който е общо свързана с екстракция на зъби и/или локална инфекция (включително остеомиелит). На много от тези пациенти са прилагани и химиотерапия и лечение с кортикостероиди. За остеонекроза на челюстта се съобщава и при пациенти с остеопороза, приемащи бисфосфонати перорално.



Преди започване на лечение с бисфосфонати при пациенти със съпътстващи рискови фактори (напр. карцином, химиотерапия, радиотерапия, кортикостероиди, лоша устна хигиена) трябва да се обмисли стоматологичен преглед със съответно профилактично зъблечение.

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

Това лекарство съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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. 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.

Ако се счете за уместно, Ризедронат може да се прилага едновременно със заместителна терапия с естрогени.

Храни, напитки (различни от чиста вода) и лекарствени продукти, съдържащи поливалентни катиони (като например калций, магнезий, желязо и алуминий) пречат на резорбцията на Ризедронат (вижте точка 4.4).

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

4.6 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. Не е известно дали ризедронат натрий преминава в кърмата. Ризедронат не трябва да се използва при бременност или от кърмачки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Ризедронат е проучен при клинични изпитвания на фаза III, обхващащи повече от 15 000 пациента. Повечето нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при клиничните изпитвания, са леки до 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%).

Изследвания:

Редки: отклонения в изследванията на чернодробната функция.*

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 челюстта.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Свърхчувствителност и кожни реакции, включващи ангиоедем, генерализиран обрив и булзни кожни реакции, някои от които тежки.

* Няма съответна честота от проучванията на фаза III при остеопороза. Честотата се основава на находки при нежелано събитие/лабораторно изследване/повторно приложение от по-ранни клинични изпитвания.

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 боджи 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

Ризедронат натрий е пиридинил бисфосфонат, който се свързва с костния хидроксиапатит и инхибира медираната от остеокластите костна резорбция. Костният обмен се понижава, като същевременно се запазват остеобластната активност и костната минерализация. При предклиничните проучвания ризедронат натрий демонстрира мощна антиостеокластна и антирезорбтивна активност, както и зависимо от дозата увеличаване на костната маса и биомеханичната якост на скелета. Активността на ризедронат натрий е потвърдена чрез измерване на биохимичните маркери за костен обмен по време на фармакодинамични и клинични проучвания. Понижения в биохимичните маркери за костен обмен се наблюдават в рамките на 1 месец като достигнат максимум след 3-6 месеца.

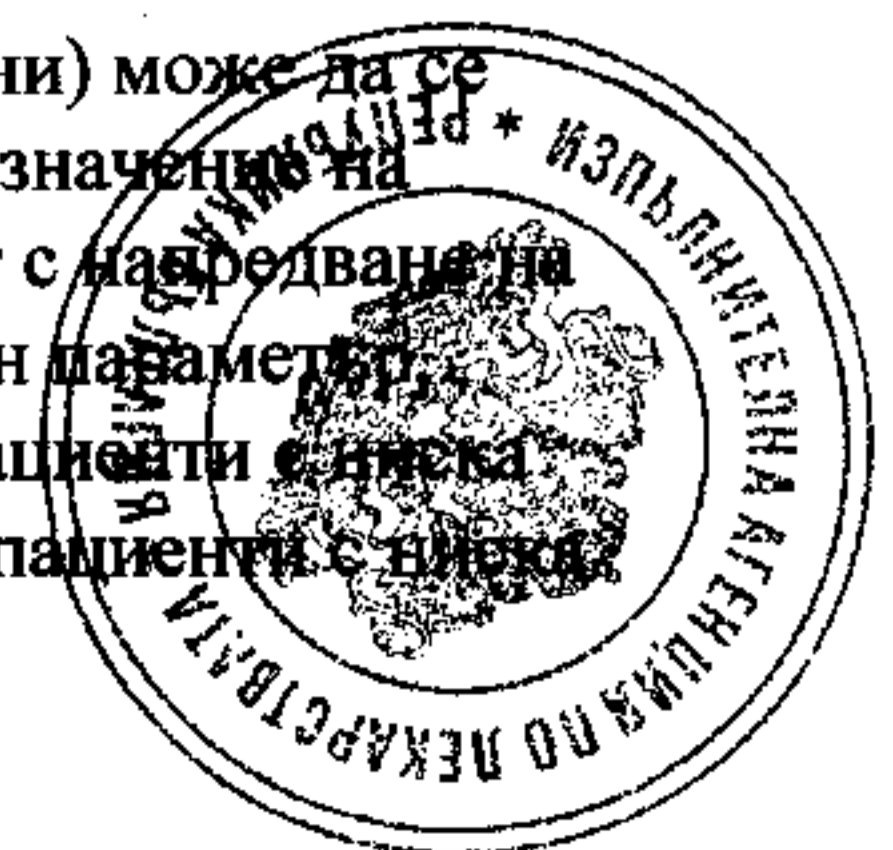
Лечение и профилактика на постменопаузна остеопороза:

С постменопаузната 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.

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 понижено 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.
 - При жени, приемащи естроген в постменопауза, ризедронат натрий в доза 5 mg дневно увеличава костната минерална плътност (КМП) единствено в шийката на бедрената кост и тялото на лъчевата кост в сравнение със самостоятелното приложение на естроген.
 - 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 не често се наблюдава дуоденит.
 - При изпитване сред жени с постменопаузна остеопороза, сравняващо приема преди закуска с този по друго време на деня, натрупването на КМП в лумбалния отдел на гръбначния стълб е статистически по-високо при приема преди закуска.
- При жени с остеопения ризедронат натрий демонстрира по-добро действие от плацебо, свързано с увеличение на КМП в лумбалния отдел на гръбначния стълб на 12-ия и 24-ия месец.

Предизвикана от кортикостероиди остеопороза: Клиничната програма включва пациенти, започнали терапия с кортикостероиди ($\geq 7,5$ mg/ден преднизон или негов еквивалент) в рамките на предходните 3 месеца или пациенти, които са приемали кортикостероиди в продължение на повече от 6 месеца. Резултатите от тези проучвания показват, че:

- В сравнение с контролата, ризедронат натрий в доза 5 mg дневно, прилаган в продължение на една година, поддържа или увеличава костната минерална плътност (КМП) в лумбалния отдел на гръбначния стълб, шийката на бедрената кост и трохантера.
- При проследяване на безопасността, на 1-вата година от проучванията сред обединените групи ризедронат натрий в доза 5 mg дневно понижава честотата на фрактури на прешлени спрямо контролата.
- Хистологичният преглед на костните биопсии от пациенти, приемали кортикостероиди и ризедронат натрий в доза 5 mg дневно, не показват признаци на нарушения в процеса на минерализация.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция: Резорбцията 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. Свързването с плазмените протеини е около 24%.

Метаболизъм: Няма данни за системно метаболизиране на ризедронат натрий.

Елиминиране: Приблизително половината от резорбираната 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 наличие



ризедронат натрий се елиминира непроменен с изпражненията. След перорално приемане профилът концентрация-време показва три фази на елиминация с краен полуживот от 480 часа.

Особени 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.

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

Титаниев диоксид (E171)

Макрогол 4000

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 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: 30 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

Pharmathen S.A.
6 Dervenakion str.,
153 51 Pallini Attikis
Гърция
Tel. +30 210 6665067
Fax: +30 210 6666749

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2008

