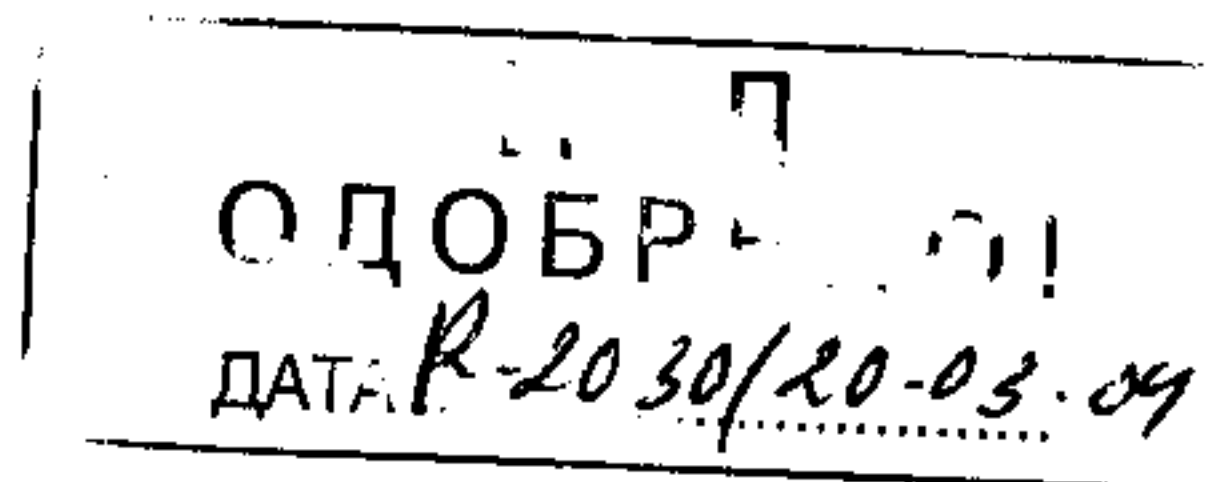


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Risendros 35 mg film-coated tablets

Рисендрос 35 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 35 mg risedronate sodium, еквивалентни на 32,5 mg risedronic acid.

За списъка на помощните вещества вж. Раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

Терапевтични показания

- Лечение на постменопаузна остеопороза: за намаляване на риска от вертебрални фрактури.
- Лечение на доказана постменопаузна остеопороза: за намаляване на риска от фрактури на бедрото (виж раздел 5.1)
- Лечение на остеопороза при мъже с повишен риск от фрактури (виж раздел 5.1)

4.2. Дозировка и начин на приложение

Препоръчаната доза за възрастни е една таблетка от 35 mg веднъж седмично. Таблетката трябва да се приема в един и същи ден всяка седмица. Абсорбцията на risedronate се влияе от храна и поради това, с цел да се гарантира адекватна абсорбция, пациентите трябва да приемат Risendros 35 mg най-малко 30 минути преди първото хранене, приема на друг лекарствен продукт или напитка (различна от чиста вода) за деня.

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

Таблетките трябва да се поглъщат цели без да се смучат или дъвчат. За да се подпомогне достигането на таблетката до стомаха, Risendros 35 mg трябва да се приема в изправено



положение с чаша чиста вода (> 120 ml). Пациентите не трябва да лягат в продължение на 30 минути след приемане на таблетката (вж. Раздел 4.4.).

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

Пациенти в напреднала възраст: Тъй като лекарственият продукт е предназначен за жени в менопауза, не е необходима специална дозировка за жени в напреднала възраст. Това е показано също и при много възрастни пациентки – 75 и повече години.

Пациенти с бъбречни нарушения: Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леки бъбречни нарушения. Употребата на risedronate е противопоказана при пациенти с тежки бъбречни увреждания (креатининов клирънс по-нисък от 30 ml/min) (вж. Раздели 4.3. и 5.2.).

4.3. Противопоказания

Известна свръхчувствителност към risedronate или към някое от помощните вещества.

Хипокалциемия (вж. Раздел 4.4.).

Бременност и кърмене.

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

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

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

Ефикасността на бисфосфонатите при лечение на постменопаузна остеопороза е доказана при пациенти с ниска костна минерална плътност и/или преобладаващи фрактури. Само напредналата възраст или само наличието на клинични рискови фактори за фрактура не са достатъчна причина за започване на лечение на остеопороза с бисфосфонати.

Налице са ограничени данни за ефикасност на бисфосфонатите, включително risedronate при жени в значително напреднала възраст (> 80 години) (вж. Раздел 5.1.).

Някои бисфосфонати имат връзка с възникването на езофагит и езофагеални улцерации. Ето защо, пациентите трябва да спазват указанията за дозиране (вж. Раздел 4.2.). При пациенти с анамнеза за езофагеални нарушения, забавящи езофагеалния пасаж или изпразване, напр. стриктура или ахалазия, или пациенти, неспособни да останат изправени в продължение на поне 30 минути след приемане на таблетката, risedronate трябва да се прилага особено внимателно, поради ограничения клиничен опит при подобни пациенти. Изписващият лекарството трябва да подчертае на тези пациенти важността от спазване на инструкциите за начина на приложение.



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

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

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

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

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

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани изследвания на преките взаимодействия, но по време на клиничните изпитвания не са открити клинично значими взаимодействия с други лекарствени продукти. Във фаза III на изследванията на risedronate за остеопороза с ежедневно дозиране, е докладвано за прием на ацетилсалицилова киселина или нестероидни противовъзпалителни средства съответно при 33% и 45% от пациентките. Във фаза III на изследванията с дозиране веднъж седмично е докладвано за прием на ацетилсалицилова киселина или нестероидни противовъзпалителни средства съответно при 57% и 40% от пациентките. Сред редовно употребяващите ацетилсалицилова киселина или нестероидни противовъзпалителни средства (3 или повече дни седмично), честотата на нежелани реакции на горния храносмилателен тракт при пациенти, лекувани с risedronate, е подобна на тази при контролната група.

Ако се прецени, че е подходящо, risedronate може да се прилага съвместно със заместителна терапия с естрогени.

Храни, напитки (различни от обикновената вода) и лекарствени продукти, съдържащи поливалентни катиони (като калций, магнезий, желязо и алуминий) могат да нарушат абсорбцията на risedronate и не трябва да се приемат по едно и също време с Risendros (вж.



Раздел 4.5.). За да се постигне очакваният ефект е необходимо стриктно да се спазват препоръките за дозиране (вж. Раздел 4.2.).

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

4.6. Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на risedronate от бременни жени. Изследванията върху животни са показали репродуктивна токсичност (вж. Раздел 5.3.). Потенциалният риск при хора е неизвестен. Risedronate не трябва да се използва по време на бременност и кърмене.

4.7. Влияние 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

В едногодишно, двойно-сляпо, мултицентрово проучване, сравняващо risedronate 5 mg дневно и risedronate 35 mg седмично при жени в менопауза с остеопороза, обобщените профили на безопасност и поносимост са подобни. В девет изследвания фаза III на остеопороза с продължителност до 3 години, обобщените профили на безопасност и поносимост на risedronate 5 mg дневно и плацебо са подобни. Болшинството нежелани лекарствени реакции, наблюдавани по време на клиничните изпитания, са леки до умерени и обикновено не налагат прекратяване на лечението.



Таблица 1

Чести нежелани лекарствени реакции ($\geq 1/100$, $< 1/10$), приети за възможно или вероятно свързани с лекарствения продукт^{a,б} прилаган за лечение на остеопороза по време на изследвания във фаза III с продължителност до 3 години.

Телесна система	Едногодишно проучване		Проучвания до 3 години	
	risedronate 35 mg % (N=485)	risedronate 5 mg дневно % (N=480)	risedronate 5 mg дневно % (N=5020)	плацебо % (N=5048)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
Болка	1.2	0.8	0.6	0.5
Стомашно-чревни нарушения				
Диспепсия	3.5	4.2	4.5	4.1
Гадене	2.9	4.2	4.3	4.0
Коремна болка	2.5	3.5	3.5	3.3
Констипация	1.9	2.1	5.0	4.8
Диария	1.6	1.9	3.0	2.7
Храносмилателни нарушения	1.6	1.0	0.9	0.8
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан				
Мускулно-скелетни болки	3.7	3.1	2.1	1.9
Нарушения на нервната система				
Главоболие	1.0	1.3	1.8	1.4

^a Оценка на провеждащия изследването

^б Нежеланите лекарствени реакции са представени, ако се наблюдават с честота $\geq 1/100$ и $< 1/10$ в коя да е от терапевтичните групи на едногодишното проучване или с честота $\geq 1/100$ и $< 1/10$ при пациентите лекувани с risedronate 5 mg дневно и с по-голяма честота отколкото при пациентите, получаващи плацебо в проучванията с продължителност до 3 години.



Таблица 2

Нечести нежелани лекарствени реакции ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), приети за възможно или вероятно свързани^a с лекарствения продукт по време на изследвания на остеопороза фаза III с продължителност до 3 години и свързани с бисфосфонати.

Телесна система	Едногодишно проучване		Проучвания до 3 години	
	risedronate 35 mg % (N=485)	risedronate 5 mg дневно % (N=480)	risedronate 5 mg дневно % (N=5020)	плацебо % (N=5048)
Стомашно-чревни нарушения				
Езофагит	0.6	0.6	0.9	0.9
Езофагеална язва	0.2	0.0	0.2	0.2
Гастрит	0.0	0.0	0.2	0.2
Дисфагия	0.0	0.4	0.4	0.2
Дуоденит	0.0	0.4	0.2	0.1
Глосит	0.0	0.2	<0.1	0.1
Езофагеална стриктура	0.0	0.2	<0.1	0.0

^a Оценка на провеждания изследването

Освен това, при клиничните изпитвания се съобщава за следното:

Нарушения на очите:

Нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Ирит. Неизвестна честота: Увеит.

Изследвания (хепато-билиарни):

Редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$): Променени стойности при чернодробни изследвания.

Лабораторни находки: При някои пациенти е наблюдавано ранно, преходно, асимптоматично и леко понижение на нивата на серумния калций и фосфат.

Следните допълнителни нежелани лекарствени реакции са докладвани при пост-маркетингова употреба:

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Много редки ($< 1/10\ 000$): свръхчувствителност и кожни реакции, включително ангиоедема, генерализиран обрив, булозни кожни реакции, в няколко случая – тежки.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Много редки ($< 1/10\ 000$): случаи на остеонекроза (главно на челюстта) са били докладвани при пациенти, лекувани с risedronate.



4.9. Предозиране

Няма специфична информация относно лечението на остро предозиране с risedronate.

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бисфосфонати

АТС код: M05 BA 07

Risedronate е пиридил бифосфонат, който се свързва с костния хидроксиапатит и блокира медираната от остеокластите костна резорбция. Костният обмен се редуцира, докато остеобластната активност и костната минерализация се запазват. По време на предклиничните изследвания risedronate демонстрира мощна анти-остеокластна и анти-резорбтивна активност, както и дозозависимо увеличение на костната маса и биомеханичната скелетна здравина. Активността на risedronate е потвърдена по време на фармакодинамични и клинични изследвания чрез измерване на биохимичните маркери за костен обмен. В хода на проучванията върху жени менопауза са наблюдавани снижения в биохимичните маркери на костния обмен след 1 месец и достигат максимум в рамките на 3-6 месеца.

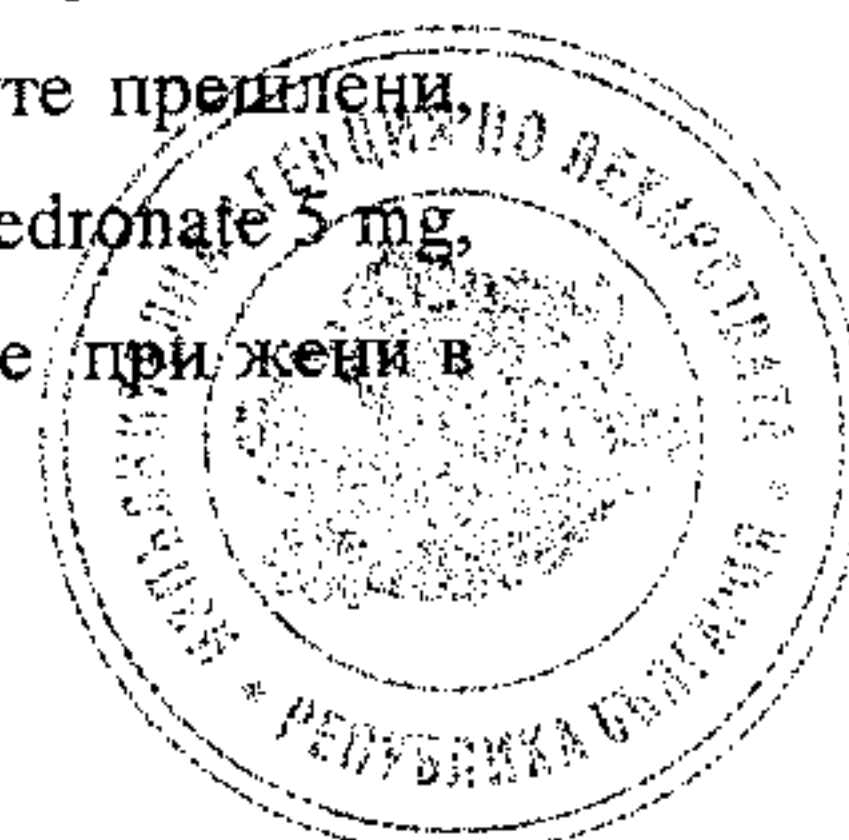
Пониженията в биохимичните маркери за костен метаболизъм след 12 месеца са подобни при risedronate 35 mg веднъж седмично и risedronate 5 mg приеман ежедневно.

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

Лечение на постменопаузна остеопороза:

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

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



При клинични изследвания на risedronate, прилаган веднъж дневно, е изследван ефекта на risedronate върху риска от бедрени и вертебрални фрактури и са включени жени с ранна и късна менопауза, с и без фрактури. Във всички групи, включително и контролните, са проучвани дневни дози от 2.5 mg и дози от 5 mg, като са давани калций и витамин D (при ниски изходни нива). Абсолютният и относителният риск от нови вертебрални и бедрени фрактури са определяни чрез прилагане на анализ на „времето до първия случай“.

- Две плацебо-контролирани проучвания (n=3,661) включват жени в менопауза под 85 години с фрактура на прешлените. Risedronate 5 mg дневно, даван в продължение на три години, понижава риска от нови вертебрални фрактури в сравнение с контролната група. При жени с поне две или поне една фрактура на прешлените, намаляването на относителния риск е съответно 49% и 41% (честота на нови фрактури на прешлените с risedronate е 18.1% и 11.3% и съответно с плацебо 29.0% и 16.3%). Ефектът от лечението се наблюдава най-рано в края на първата година от терапията. Доказани са и предимства при жени с множествени фрактури преди началото на терапията. Risedronate 5 mg дневно също така намалява понижението на ръста в сравнение с контролната група.

- Две по-нататъшни плацебо контролирани проучвания включват жени в менопауза на възраст над 70 години с или без фрактура на прешлените. Включени са жени на възраст 70-79 години с КМП Т-отчитане на шийката на бедрената кост ≤ -3 SD (интервал на производителя, напр. -2.5 SD използвайки NHANES III) и поне един допълнителен рисков фактор. Жени на възраст ≥ 80 години са включени на базата на поне един, несвързан със скелета рисков фактор за фрактура на бедрото или ниска костна минерална плътност на шийката на бедрената кост. Статистическата значимост на ефективността на risedronate спрямо плацебо се постига само тогава, когато се обединят резултатите от двете групи, третирани с 2.5 mg и 5 mg. Следните факти се основават на a-posteriori анализ на подгрупите, определени от клиничната практика и съвременните дефиниции за остеопороза:

- В подгрупата на пациентките с КМП Т-отчитане на шийката на бедрената кост ≤ -2.5 SD (NHANES III) и поне една фрактура на прешлените, risedronate, даван в продължение на три години, намалява риска от фрактури на бедрото с 46% в сравнение с контролната група (честота на фрактурите на бедрото от обединените резултати на групите, получавали risedronate 2.5 mg и 5 mg е 3.8%, а при плацебо – 7.4%);

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

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

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



- В едногодишно проследяване след лечение с risedronate 5 mg дневно в продължение на 3 години, се отчита бързо обратно развитие на подтискащия ефект на risedronate върху костния метаболизъм.

- Костните проби от биопсиите на жени в менопауза, лекувани с risedronate 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 risedronate е с нормална ламеларна структура и костна минерализация. Тези данни, заедно с намалената честота на свързани с остеопороза вертебрални фрактури при жени с остеопороза, не показват вреден ефект върху качеството на костта.

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

Лечение на остеопороза при мъже

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

Увеличаването на костната минерална плътност (BMD) се наблюдава най-рано на 6^а месец от началото на лечението с резендронат натрий. Ризендронат натрий 35 mg веднъж седмично увеличава костно минералната плътност (BMD) 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 BMD и намаляването на ВТМ) от резендронат натрий е сходен при мъже и жени.

5.2. Фармакодинамични свойства

Абсорбция: Абсорбцията след перорална доза е относително бърза (t_{max} – приблизително 1 час) и е независима от дозата в рамките на изследвания дозов диапазон (изследвана единична доза 2.5 до 30 mg; изследвани многократни дози 2.5 до 5 mg дневно и до доза от 50 mg седмично).

Средната перорална бионаличност на таблетките е 0.63% и се понижава, когато risedronate се приема с храна. Бионаличността е сходна при мъже и жени.

Разпределение: Средният равновесен (steady state) обем на разпределение при хора е 6.3 l/kg. Свързването с плазмените протеини е около 24%.

Метаболизъм: Няма данни за системен метаболизъм на risedronate.

Елиминиране: Приблизително половината от абсорбираната доза се екскретира в урината в рамките на 24 часа и 85% от интравенозната доза се открива в урината до 28 дни. Средният



бъбречен клирънс е 105 ml/min и средният общ клирънс е 122 ml/min, като разликата вероятно се дължи на клирънс вследствие абсорбция на костите. Бъбречният клирънс е независим от концентрацията и съществува линейна зависимост между бъбречния клирънс и креатининовия клирънс. Неабсорбираният risedronate се елиминира непроменен в изпражненията. След перорално приложение, кривата концентрация-време показва три елиминационни фази с краен полуживот 480 часа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

По време на токсикологични изследвания при плъхове и кучета, са наблюдавани дозозависими чернодробни токсични ефекти на risedronate, предимно под формата на ензимни повишения при хистологичните промени у плъхове. Клиничното значение на тези наблюдения е неизвестно. При перорални дози от 20 mg/kg дневно и 8 mg/kg дневно, съответно при плъхове и кучета, се проявява тестикуларна токсичност. Често при гризачи са наблюдавани дозозависими случаи на възпаление на горните дихателни пътища. Подобни ефекти са отбелязани и при други бисфосфонати. При дългосрочни изследвания върху гризачи са наблюдавани също явления от страна на долните отдели на дихателната система, въпреки че клиничното значение на тези находки е неясно. По време на изследвания на репродуктивната токсичност при експозиция близка до клиничната са наблюдавани промени в осификацията на гръдната кост и/или черепа у фетуси на третирани плъхове, а при бременни женски, оставени да родят, е наблюдавана хипокалциемия и повишена смъртност. При дози от 3.2 mg/kg дневно при плъхове и 10 mg/kg дневно при зайци няма данни за тератогенност, въпреки че наличните данни са от малък брой зайци. Токсичните прояви при бременните животни не позволяват изследвания с по-високи дози. Предклиничните данни, базирани на конвенционални изследвания върху генотоксичността и карциногенността, не показват специална опасност за хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро:

Microcrystalline cellulose

Crospovidone

Magnesium stearate

Обвивка:

Hypromellose 2910/5

Talc

Macrogol 6 000

Titanium dioxide (E 171)

Iron dioxide red (E 172)

Iron dioxide yellow (E 172)



6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия за съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5. Данни за опаковката

OPA/Al/PVC/Al блистер, кутия

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

(Размер на опаковката:

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

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

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

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

Възможно е не всички размери да са на пазара.

6.6. Указания за употреба

Няма специални изисквания

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ДА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
Dolni Mocholupy
102 37 Prague
Чешка Република

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР: 20070062

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

090316

