

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yarisen, 35 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 35 mg sodu ryzedronianu (*Natrii risedronas*) co odpowiada 32,5 mg kwasu ryzedronowego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Każda tabletki powlekana zawiera 133,58 mg laktozy jednowodnej na tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Okrągłe, obustronnie wypukłe, jasnopomarańczowe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej w celu zmniejszenia ryzyka złamań trzonów kręgow.

Leczenie rozpoznanej osteoporozy pomenopauzalnej w celu zmniejszenia ryzyka złamań szyjki kości udowej (patrz punkt 5.1).

Leczenie osteoporozy u mężczyzn z dużym ryzykiem złamań (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie:

Zalecaną dawką dla dorosłych jest jedna tabletki 35 mg doustnie, jeden raz w tygodniu. Tabletkę należy przyjmować w tym samym dniu każdego tygodnia.

Wchłanianie sodu ryzedronianu zaburzone jest przez pokarm, tak więc, aby zapewnić prawidłowe wchłanianie, pacjent powinien przyjmować produkt leczniczy Yarisen 35 mg:

- Przed śniadaniem: co najmniej 30 minut przed pierwszym w danym dniu posiłkiem, innym produktem leczniczym lub napojem (innym niż zwykła woda).

Pacjentów należy poinstruować, że jeśli dawka produktu leczniczego zostanie pominięta, należy przyjąć jedną tabletkę produktu leczniczego Yarisen 35 mg w dniu, w którym pacjent sobie o tym przypomni. Pacjenci powinni potem wrócić do przyjmowania jednej tabletki na tydzień w dniu, w którym zwykle przyjmują tabletkę. Nie należy przyjmować dwóch tabletek tego samego dnia.

Tabletki musi być połykana w całości, bez ssania lub rozgryzania. Aby umożliwić szybkie dotarcie tabletki do żołądka, produkt leczniczy Yarisen 35 mg należy przyjmować w pionowej pozycji, popijając szklanką zwykłej wody (≥ 120 ml). Pacjenci przez 30 minut po przyjęciu tabletki nie powinni przyjmować pozycji leżącej (patrz punkt 4.4).

W przypadku niewystarczającej zawartości wapnia i witaminy D w diecie, należy rozważyć przyjmowanie odpowiednich produktów leczniczych uzupełniających.

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdego pacjenta indywidualnie w oparciu o korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem produktu Yarisen, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

Pacjenci w podeszłym wieku: nie jest wymagane dostosowanie dawki, ponieważ biodostępność, dystrybucja i eliminacja są podobne u osób w podeszłym wieku (> 60 lat) i u osób młodszych. Dotyczy to również kobiet w bardzo podeszłym wieku, 75 lat i powyżej, będących w okresie pomenopauzalnym.

Zaburzenia czynności nerek: dostosowanie dawki u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek nie jest konieczne. Stosowanie sodu ryzedronianu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Ryzedronian sodu nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej lat 18 ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania (patrz także punkt 5.1).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Hipokalcemia (patrz punkt 4.4).

Ciąża i okres karmienia piersią.

Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pokarm, napoje (inne niż zwykła woda) oraz leki zawierające wielowartościowe kationy (takie jak wapń, magnez, żelazo i glin) wpływają na wchłanianie bisfosfonianów i nie należy przyjmować ich w tym samym momencie co produkt leczniczy Yarisen 35 mg (patrz punkt 4.5). W celu osiągnięcia zamierzonego działania produktu leczniczego konieczne jest postępowanie ściśle z zaleceniami instrukcji przyjmowania produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

Skuteczność bisfosfonianów w leczeniu osteoporozy obserwowana jest w przypadku malej gęstości mineralnej kości i (lub) najczęściej występujących złamaniach.

Podeszły wiek lub występowanie jedynie klinicznych czynników ryzyka złamań nie mogą stanowić podstawy do rozpoczęcia leczenia osteoporozy za pomocą bisfosfonianu.

Dane potwierdzające skuteczność bisfosfonianów, w tym również ryzedronianu, u pacjentów w podeszłym wieku (>80 lat) są ograniczone (patrz punkt 5.1).

Bisfosfoniany mogą powodować zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie żołądka, owrzodzenie błony przełyku, żołądka i dwunastnicy. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność stosując sodu ryzedronian:

- u pacjentów, u których wystąpiły w wywiadzie choroby przełyku zaburzające pasaż przełykowy, np. zwężenie lub achalazja,
- u pacjentów, którzy nie są w stanie utrzymać pozycji pionowej przez co najmniej 30 minut od przyjęcia tabletki,
- u pacjentów z czynnymi lub w wywiadzie chorobami przełyku lub górnego odcinka przewodu pokarmowego (włączając pacjentów z rozpoznanym przełykiem Barretta).

Lekarz przepisując produkt leczniczy powinien podkreślić konieczność ścisłego przestrzegania instrukcji dotyczącej sposobu przyjmowania produktu leczniczego oraz zwrócenia uwagi na jakiegokolwiek oznaki lub symptomy ewentualnych zaburzeń przełyku. Ponadto, pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego skonsultowania się z lekarzem w przypadku stwierdzenia wystąpienia objawów podrażnienia przełyku, takich jak utrudnione przełykanie, ból podczas przełykania, ból jamy ustnej lub pojawienie się lub nasilenie zgagi.

Leczenie hipokalcemii powinno być przeprowadzone przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Yarisen 35 mg. Inne zaburzenia metabolizmu kości i przemiany mineralnej (np. zaburzenia czynności przytarczyc, niedobór witaminy D) należy leczyć w okresie rozpoczynania terapii produktem leczniczym Yarisen 35 mg.

Martwica kości szczęki, przeważnie kojarzona z ekstrakcją zęba i (lub) z miejscową infekcją (włącznie z zapaleniem szpiku) została stwierdzona u pacjentów z rakiem poddawanych określonym trybom leczenia, polegających przede wszystkim na podawaniu dożylnie bisfosfonianów. Wielu spośród tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię oraz kortykosteroidy. Martwica kości szczęki została również stwierdzona u pacjentów z osteoporozą, którym podawano bisfosfoniany doustnie.

Przed rozpoczęciem terapii z wykorzystaniem bisfosfonianów u pacjentów z współwystępującymi czynnikami ryzyka (np. rak, chemioterapia, radioterapia, leczenie kortykosteroidami, niewłaściwa higiena jamy ustnej) należy rozważyć możliwość przeprowadzenia badania stomatologicznego wraz z leczeniem profilaktycznym.

Jeśli jest to możliwe, podczas leczenia pacjenci powinni unikać inwazyjnych zabiegów dentystycznych. W przypadku pacjentów z martwicą kości szczęki poddawanych terapii z wykorzystaniem bisfosfonianów, chirurgiczny zabieg dentystyczny może zaostrzyć przebieg choroby. W przypadku pacjentów wymagających leczenia stomatologicznego, nie ma dostępnych danych wskazujących na to, czy odstawienie bisfosfonianów zmniejsza ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki.

Ocena kliniczna lekarza powinna stanowić podstawę do opracowania indywidualnego planu leczenia dla każdego pacjenta, z uwzględnieniem potencjalnych korzyści i ryzyka.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej – od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również przypadki trudnego gojenia się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, aby zgłaszali fakt pojawienia się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

Podczas stosowania bisfosfonianów notowano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego, głównie związaną z długotrwałym leczeniem. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu

słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie steroidów i chemioterapii i (lub) czynniki ryzyka miejscowe, takie jak zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy związane z uchem, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

Produkt leczniczy zawiera w składzie laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono ukierunkowanych badań klinicznych dotyczących interakcji sodu ryzedronianu z innymi produktami leczniczymi, jednakże podczas badań klinicznych nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie interakcji z innymi lekami.

W badaniach III fazy dotyczących stosowania sodu ryzedronianu w osteoporozie, 33 % pacjentek stosowało kwas acetylosalicylowy, a 45 % pacjentek - niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). W badaniach III fazy dotyczących podawania produktu leczniczego jeden raz w tygodniu, z udziałem kobiet w wieku pomenopauzalnym, kwas acetylosalicylowy stosowało 57 % pacjentek, a NLPZ – 40 %. Wśród regularnie przyjmujących kwas acetylosalicylowy lub NLPZ (3 lub więcej dni w tygodniu), ilość przypadków działań niepożądanych dotyczących górnego odcinka przewodu pokarmowego, w grupie pacjentów leczonych ryzedronianem sodu była podobna jak w grupie kontrolnej.

Jeśli konieczne, sodu ryzedronian może być stosowany równocześnie z suplementacją estrogenami (tylko u kobiet).

Równoczesne przyjmowanie produktów leczniczych zawierających wielowartościowe kationy (takie jak wapń, magnez, żelazo i glin) wpływa na wchłanianie produktu leczniczego Yarisen 35 mg (patrz punkt 4.4).

Sodu ryzedronian nie podlega ogólnoustrojowym przemianom metabolicznym, nie indukuje enzymów cytochromu P-450 i wykazuje małe powinowactwo do wiązania się z białkami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych na temat stosowania sodu ryzedronianu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że mała ilość sodu ryzedronianu przenika do mleka.

Produktu leczniczego Yarisen 35 mg nie wolno stosować u kobiet w okresie ciąży i karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie obserwowano by Yarisen wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Sodu ryzedronian był stosowany w badaniach klinicznych III fazy u ponad 15 000 pacjentów. Większość działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych była łagodna lub umiarkowana i zwykle nie wymagała przerwania leczenia.

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych III fazy u kobiet z osteoporozą po menopauzie leczonych do 36 miesięcy ryzedronianem w dawce 5 mg/dobę (n=5020) lub placebo (n=5048) i uznane za możliwe lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem ryzedronianu sodu są wymienione poniżej stosując następującą konwencję (częstość zdarzeń w porównaniu z placebo podano w nawiasach): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$; $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: ból głowy (1,8% w porównaniu z 1,4%).

Zaburzenia oka:

Niezbyt często: zapalenie tęczówki*.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: zaparcie (5,0% w porównaniu z 4,8%), niestrawność (4,5% w porównaniu z 4,1%), nudności (4,3% w porównaniu z 4,0%), ból brzucha (3,5% w porównaniu z 3,3%), biegunka (3,0% w porównaniu z 2,7%).

Niezbyt często: zapalenie błony śluzowej żołądka (0,9% w porównaniu z 0,7%), zapalenie błony śluzowej przełyku (0,9% w porównaniu z 0,9%), utrudnienie połykania (0,4% w porównaniu z 0,2%), zapalenie błony śluzowej dwunastnicy (0,2% w porównaniu z 0,1%), owrzodzenie przełyku (0,2% w porównaniu z 0,2%).

Rzadko: zapalenie języka ($< 0,1\%$ w porównaniu z 0,1%), zwężenie przełyku ($< 0,1\%$ w porównaniu z 0,0%).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: bóle mięśniowo-kostne (2,1% w porównaniu z 1,9%).

Badania diagnostyczne:

Rzadko: nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby*.

* Przypadki niezwiązane z badaniami III fazy u pacjentów z osteoporozą, częstość w oparciu o działania niepożądane lub wyniki badań laboratoryjnych z wcześniejszych faz badań klinicznych.

W jednorocznym, wieloośrodkowym badaniu metodą podwójnie ślepej próby, porównującym sodu ryzedronian w dawce 5 mg raz na dobę (n=480) i sodu ryzedronian w dawce 35 mg na tydzień (n=485) u kobiet z osteoporozą po menopauzie, ogólne profile bezpieczeństwa i tolerancji były podobne. Zaobserwowano następujące działania niepożądane mogące wynikać z prowadzonego leczenia ryzedronianem sodu w dawce 35 mg, w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących sodu ryzedronian w dawce 5 mg: zaburzenia żołądka i jelit (1,6% w porównaniu z 1,0%) oraz ból (1,2% w porównaniu z 0,8%).

W trwającym dwa lata badaniu z udziałem mężczyzn z osteoporozą, profil bezpieczeństwa i tolerancji w grupie leczonej i w grupie placebo był podobny. Działania niepożądane były podobne do tych, które były obserwowane wcześniej w badaniach z udziałem kobiet.

Wskaźniki laboratoryjne: U niektórych pacjentów na początku leczenia obserwowano przemijające, bezobjawowe i łagodne zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy.

Następujące dodatkowe działania niepożądane opisano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (częstość nieznana):

Zaburzenia oka:

Zapalenie tęczówki i błony naczyniowej oka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Martwica kości szczęki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Nadwrażliwość i reakcje skórne w tym obrzęk naczynioruchowy, uogólniona wysypka, pokrzywka i pęcherze skórne, czasami o ciężkim przebiegu włącznie z pojedynczymi przypadkami syndromu Stevensa Johnsona i toksycznego matrycowego oddzielania się naskórka oraz leukocytoklastyczne zapalenie naczyń.

Łysienie

Zaburzenia układu immunologicznego:

Reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Ciężkie zaburzenia wątroby. W większości zgłoszonych przypadków pacjenci byli również leczeni innymi lekami o znanym wpływie na zaburzenia wątroby.

Bardzo rzadko: martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane (częstość występowania: rzadko):

Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane leków należących do grupy bisfosfonianów)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych o leczeniu przedawkowania sodu ryzedronianu.

W przypadku przedawkowania produktu leczniczego można spodziewać się zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy. U niektórych pacjentów mogą wystąpić przedmiotowe i podmiotowe objawy hipokalcemii.

Aby związać sodu ryzedronian i zmniejszyć jego wchłanianie należy podać mleko i środki zawierające sole magnezu, wapnia i glinu zobojętniające sok żołądkowy. W przypadku znacznego przedawkowania produktu leczniczego należy rozważyć wykonanie płukania żołądka w celu usunięcia niewchłoniętego sodu ryzedronianu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Bisfosfoniany, kod ATC: M05 BA07.

Sodu ryzedronian jest pirydinylobisfosfonianem, który wiąże się z hydroksyapatytami kości i hamuje resorpcję kości przez osteoklasty. Obrót metaboliczny ulega zmniejszeniu, podczas gdy aktywność osteoblastów i mineralizacja kości są zachowane. W badaniach przedklinicznych sodu ryzedronian wykazał znaczne działanie hamujące osteoklasty i właściwości przeciwresorpcyjne oraz w sposób zależny od dawki zwiększał masę kostną, a także biomechaniczną wytrzymałość szkieletu. Działanie sodu ryzedronianu zostało potwierdzone przez pomiar biochemicznych markerów przemian kości w badaniach farmakodynamicznych i klinicznych. W badaniach u kobiet po menopauzie, zmniejszenie stężenia biochemicznych markerów przemian kości obserwowano po 1 miesiącu, a maksymalne działanie zaobserwowano po 3-6 miesiącach. Zmniejszenie stężenia biochemicznych markerów przemian kości było porównywalne po 12 miesiącach podawania dawki 35 mg raz na tydzień i dawki 5 mg na dobę.

W badaniach u mężczyzn z osteoporozą, zmniejszenie stężenia biochemicznych markerów przemian kości zaobserwowano najwcześniej po 3 miesiącach i zmniejszenie to występowało nadal po 24 miesiącach.

Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej:

Liczba czynników ryzyka związanych z osteoporozą pomenopauzalną obejmuje małą masę kostną, małą gęstość mineralną kości, wczesną menopauzę, potwierdzone wywiadem palenie tytoniu i obciążenie rodzinne w wywiadzie. Kliniczną konsekwencją osteoporozy są złamania kości. Ryzyko złamań zwiększa się wraz z liczbą występujących czynników ryzyka.

Biorąc pod uwagę średnią zmian gęstości mineralnej kręgów lędźwiowych, w wieloośrodkowych, podwójnie ślepych, trwających jeden rok badaniach z udziałem kobiet po menopauzie z osteoporozą wykazano, że sodu ryzedronian w dawce 35 mg raz w tygodniu (n=485) był równie skuteczny jak sodu ryzedronian w dawce 5 mg raz na dobę (n=480).

Program badań klinicznych, celem których była ocena wpływu sodu ryzedronianu podawanego jeden raz na dobę, na ryzyko złamań kości stawu biodrowego i trzonów kręgów, obejmował kobiety we wczesnym i późnym okresie po menopauzie, ze złamaniami i bez złamań. W badaniach zastosowano dawki dobowe wynoszące 2,5 mg i 5 mg, a wszystkie grupy, w tym także grupy kontrolne, otrzymywały wapń i witaminę D (jeśli stężenia przed podaniem produktu leczniczego były małe). Bez względu na i względne ryzyko nowych złamań szyjki kości udowej i trzonów kręgów oceniano analizując czas jaki upłynął do pierwszego złamania.

- W dwóch badaniach kontrolowanych placebo (n=3661) uczestniczyły kobiety po menopauzie, w wieku poniżej 85 lat, ze złamaniami trzonów kręgów. Sodu ryzedronian stosowany przez 3 lata w dawce 5 mg/dobę zmniejszał ryzyko nowych złamań trzonów kręgów w porównaniu z grupą kontrolną. U kobiet z co najmniej 2 lub co najmniej 1 złamaniem trzonu zmniejszenie ryzyka wynosiło odpowiednio 49 % i 41 % (odsetek nowych złamań trzonów kręgów w grupach leczonych ryzedronianem sodu wynosił odpowiednio 18,1 % i 11,3 %, a w grupach z placebo - odpowiednio 29,0 % i 16,3 %). Skuteczność leczenia była zauważalna już pod koniec pierwszego roku leczenia. Wykazano również skuteczność u kobiet, u których złamania trzonów kręgów wystąpiły kilkakrotnie przed rozpoczęciem leczenia. Sodu ryzedronian podawany w dawce 5 mg/dobę zmniejszał również roczny ubytek wzrostu pacjentów w stosunku do grupy kontrolnej.

- W dwóch dalszych badaniach kontrolowanych placebo uczestniczyły kobiety po menopauzie w wieku powyżej 70 lat ze złamaniami lub bez złamań trzonów kręgów. Do badań zakwalifikowano kobiety w wieku 70 - 79 lat, u których wskaźnik gęstości mineralnej (ang. BMD-T-score) szyjki kości udowej był < -3 w przeliczeniu na wartość odchylenia standardowego (wg normy producenta w oparciu o NHANES III* wartość ta odpowiada $-2,5$ w przeliczeniu na wartość odchylenia standardowego) i z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka. Kobiety w wieku > 80 lat mogły zostać zakwalifikowane na podstawie co najmniej jednego nieszkielecowego czynnika ryzyka złamania szyjki kości udowej lub małej gęstości szyjki kości udowej. Skuteczność sodu ryzedronianu wobec placebo jest istotna statystycznie jedynie wtedy, gdy z obu grup badanych - $2,5$ mg i 5 mg - stworzy się jedną pulę. Poniższe wyniki oparte są jedynie na podstawie analizy *a-posteriori* podgrup, określonej praktyką kliniczną i bieżącymi definicjami osteoporozy:
 - W podgrupie pacjentek ze wskaźnikiem gęstości mineralnej BMD szyjki kości udowej $< -2,5$ w przeliczeniu na wartość odchylenia standardowego (ang. SD; w oparciu o normy NHANES III) i z co najmniej jednym złamaniem trzonu kręgu przed podaniem produktu leczniczego, sodu ryzedronian podawany przez 3 lata zmniejszał ryzyko złamania szyjki kości udowej o 46% w stosunku do grupy kontrolnej (odsetek złamań szyjki kości udowej w połączonych grupach sodu ryzedronianu $2,5$ mg i 5 mg wynosił $3,8\%$, w grupie placebo - $7,4\%$);
 - Z badań wynika, że można spodziewać się więcej mniejszego działania profilaktycznego, niż przedstawiono powyżej, u osób w bardzo podeszłym wieku (> 80 lat). Może to być wynikiem rosnącego wraz z wiekiem znaczenia nieszkielecowych czynników ryzyka złamania szyjki kości udowej.

W badaniach tych analiza II-rzędowych punktów końcowych wykazała zmniejszenie ryzyka nowych złamań trzonów kręgów w grupie pacjentek z małą gęstością mineralną kości (ang. BMD) szyjki kości udowej i bez złamań trzonów kręgów oraz w grupie pacjentek z małym wskaźnikiem gęstości mineralnej szyjki kości udowej ze złamaniami i bez złamań kręgów.
- Sodu ryzedronian stosowany przez 3 lata w dawce 5 mg/dobę zwiększał, w porównaniu z grupą kontrolną, gęstość mineralną kości (ang. BMD) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjce kości udowej, krętarzu, nadgarstku oraz zapobiegał utracie masy kostnej trzonu kości promieniowej.
- Podczas rocznej obserwacji pacjentek, u których zakończono trzyletni okres leczenia ryzedronianem sodu w dawce dobowej 5 mg, stwierdzono szybkie odwrócenie zmniejszającego się działania sodu ryzedronianu na obrót metaboliczny kości.
- Biopsja tkanki kostnej u kobiet po menopauzie, leczonych ryzedronianem sodu w dawce dobowej 5 mg przez okres 2 do 3 lat, potwierdziła spodziewane umiarkowane zmniejszenie tempa przemian kości. Kość wytworzona podczas leczenia sodu ryzedronianem wykazywała prawidłową strukturę beleczkową i mineralizację. Dane te oraz zmniejszenie odsetka zależnych od osteoporozy złamań trzonów kręgów u kobiet z osteoporozą, wskazują brak szkodliwego wpływu na jakość kości.

Badania endoskopowe w grupie pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami przewodu pokarmowego, zarówno w grupie leczonej sodu ryzedronianem jak i kontrolnej, nie dostarczyły dowodów na zwiększone ryzyko wystąpienia owrzodzenia żołądka, dwunastnicy, czy przełyku związane z leczeniem sodu ryzedronianem, chociaż w grupie leczonej sodu ryzedronianem obserwowano niezbyt często zapalenie dwunastnicy.

Leczenie osteoporozy u mężczyzn

Sodu ryzedronian podawany w dawce 35 mg raz w tygodniu wykazywał skuteczność w leczeniu osteoporozy u mężczyzn (w wieku $36-84$ lat), w trwających dwa lata, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badaniach z udziałem 284 pacjentów (grupa otrzymująca sodu ryzedronian w dawce 35 mg $n=191$). Wszyscy pacjenci otrzymywali suplementy wapnia i witaminę D.

Zwiększenie gęstości mineralnej kości (ang. BMD) zaobserwowano już po 6 miesiącach leczenia ryzedronianem sodu. Po dwóch latach leczenia ryzedronianem sodu w dawce 35 mg raz na tydzień, gęstość mineralna kości (ang. BMD) zwiększała się, w porównaniu z grupą placebo, w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjce kości udowej, krętarzu i w całej kości udowej. Działanie zapobiegające złamaniom nie było określane w tym badaniu.

Wpływ sodu ryzedronianu na kości (zwiększenie gęstości mineralnej kości /ang. BMD/ i zmniejszenie stężenia biochemicznych markerów przemian kości /ang. BTM/) był podobny u badanych mężczyzn i kobiet.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność ryzedronianu sodu oceniano w 3-letnim badaniu (randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wielośrodowe, prowadzone w grupach równoległych badanie trwające jeden rok z 2-letnią kontynuacją leczenia metodą otwartej próby) z udziałem pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 do mniej niż 16 lat z łagodną lub umiarkowaną wrodzoną łamliwością kości. W badaniu tym pacjenci o masie ciała 10–30 kg otrzymywali ryzedronian w dawce 2,5 mg na dobę, a pacjenci o masie ciała ponad 30 kg otrzymywali ryzedronian w dawce 5 mg na dobę.

Po zakończeniu rocznej, randomizowanej, podwójnie zaślepionej fazy z kontrolą placebo wykazano statystycznie istotny wzrost wartości BMD w kręgosłupie lędźwiowym w grupie ryzedronianu w porównaniu z grupą placebo; jednak liczba pacjentów z co najmniej 1 nowym morfometrycznym (zidentyfikowanym w badaniu rentgenowskim) złamaniem kręgu była większa w grupie ryzedronianu w porównaniu z grupą placebo. W tym rocznym okresie leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, odsetek pacjentów ze złamaniami klinicznymi wyniósł 30,9% w grupie ryzedronianu oraz 49,0% w grupie placebo.

W okresie leczenia otwartego, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali ryzedronian (od miesiąca 12 do miesiąca 36), złamania kliniczne wystąpiły u 65,3% pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy placebo oraz u 52,9% pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy ryzedronianu. Ogólnie rzecz biorąc, wyniki te są niewystarczające do tego, aby zalecić stosowanie ryzedronianu sodu u pacjentów pediatrycznych z łagodną lub umiarkowaną wrodzoną łamliwością kości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym wchłanianie następuje stosunkowo szybko ($t_{\max} \sim 1$ godzina) i jest niezależne od dawki, w badanym zakresie dawek (badanie po podaniu pojedynczym dawek 2,5 mg do 30 mg, badanie po podaniu wielokrotnym dawek 2,5 mg do 5 mg jeden raz w ciągu doby i do 50 mg jeden raz w tygodniu). Średnia biodostępność produktu leczniczego z tabletki wynosi 0,63 % i zmniejsza się, gdy sodu ryzedronian podawany jest z pokarmem. Biodostępność jest podobna u mężczyzn i u kobiet.

Dystrybucja

Względna objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi u ludzi 6,3 l/kg mc. Produkt leczniczy wiąże się z białkami osocza w około 24 %.

Metabolizm

Nie stwierdzono układowego metabolizmu sodu ryzedronianu.

Eliminacja

Około połowa wchłoniętej dawki wydalana jest w moczu w ciągu 24 godzin, natomiast po podaniu dożylnym po 28 dniach w moczu wykrywa się 85 % dawki. Średni klirens nerkowy wynosi 105 ml/min, a średni klirens całkowity wynosi 122 ml/min, różnica ta wynika prawdopodobnie z klirensu związanego z wchłanianiem do kości. Klirens nerkowy nie zależy od stężenia produktu leczniczego, a zależność pomiędzy klirensiem nerkowym, a klirensiem kreatyniny jest liniowa. Nie wchłonięta część produktu leczniczego wydalana jest z kałem. Krzywa zależności stężenia od czasu po podaniu doustnym wykazuje 3 fazy eliminacji z okresem półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszącym 480 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania.

Pacjenci stosujący kwas acetylosalicylowy lub leki z grupy NLPZ: Częstość występowania działań niepożądanych w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego u osób stosujących regularnie kwas acetylosalicylowy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (przez 3 lub więcej dni w tygodniu) i leczonych sodu ryzedronianem była podobna jak w grupie kontrolnej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych u szczura i psa obserwowano, zależne od dawki, toksyczne działanie sodu ryzedronianu na wątrobę, głównie w postaci zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych oraz zmian histopatologicznych u szczurów. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest znane. U szczura i psa otrzymujących dawki uznane za przekraczające dawki lecznicze stosowane u ludzi, wystąpiło działanie uszkodzające jądra. U gryzoni obserwowano, zależne od dawki, częste przypadki podrażnienia górnych dróg oddechowych. Podobne objawy obserwowano podczas stosowania innych bisfosfonianów. Podczas długotrwałych badań na gryzoniach obserwowano również objawy ze strony dolnych dróg oddechowych, chociaż kliniczne znaczenie tego działania nie jest jasne. W badaniach wpływu na rozrodczość, przy narażeniu bliskim narażenia klinicznego, obserwowano zaburzenia kostnienia mostka i (lub) czaszki płodu u szczurów oraz hipokalcemię i śmiertelność wśród samic ciężarnych w grupie oczekującej na poród. Nie odnotowano dowodów działania teratogennego po dawce 3,2 mg/kg/dobę u szczurów i 10 mg/kg/dobę u królików, chociaż dostępne dane pochodzą z badań wykonanych na małej grupie królików. Większych dawek nie badano ze względu na toksyczność dla matek. Badania genotoksyczności i rakotwórczości nie wykazały żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

laktoza jednowodna,
celuloza mikrokrystaliczna,
krospowidon (typ A),
magnezu stearynian.

Otoczka:

żelaza tlenek żółty (E172),
żelaza tlenek czerwony (E172),
hypromeloza,
hydroksypropyloceluloza,
krzemionka koloidalna bezwodna,
tytanu dwutlenek (E171),
macrogol 400,
macrogol 8000.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w pudełku tekturowym.
Blistry w opakowaniu zawierają 2, 4 lub 12 tabletek (3 blistry po 4 tabletki).
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14976

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 sierpień 2008 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO