CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Norifaz, 75 mg, tabletki powlekane

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg sodu ryzedronianu (co odpowiada 69,6 mg kwasu ryzedronowego).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka powlekana zawiera 286,24 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana
Jasnoróżowa, obustronnie wypukła, okrągła tabletka o średnicy 11,5 mm, z wytłoczoną liczbą „75” po jednej stronie.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie ze zwiększonym ryzykiem złamań (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Zalecaną dawką u dorosłych jest jedna tabletka 75 mg, przyjmowana doustnie przez dwa kolejne dni w miesiącu. Pierwszą tabletkę należy przyjmować tego samego dnia w każdym miesiącu, a drugą tabletkę następnego dnia.

Sposób podawania
- Pokarm oraz wielowartościowe kationy wpływają na wchłanianie sodu ryzedronianu (patrz punkt 4.5), dlatego w celu zapewnienia odpowiedniego wchłaniania tabletkę Norifaz 75 mg należy przyjmować przed śniadaniem: co najmniej 30 minut przed pierwszym posiłkiem, zażyciem innych leków lub spożyciem napoju (innego niż zwykła woda) w danym dniu. Jedynym płynem, którym można popić tabletkę Norifaz 75 mg, jest zwykła woda. Należy pamiętać, ze niektóre wody mineralne mogą zawierać większe stężenie wapnia, dlatego nie należy ich używać (patrz punkt 5.2).
- Pacjentki należy poinstruować, aby w razie pominięcia dawki Norifaz 75 mg przyjęły jedną tabletkę Norifaz 75 mg rano następnego dnia po przypomnieniu sobie o tym, jeśli do przyjęcia tabletki zaplanowanej na następny miesiąc pozostało więcej niż 7 dni. Następnie należy powrócić do przyjmowania tabletek Norifaz 75 mg przez dwa kolejne dni miesiąca, zaczynając od uprzednio wybranego dnia.
- Jeśli do przyjęcia tabletek Norifaz 75 mg zaplanowanych na następny miesiąc pozostało mniej niż 7 dni, pacjentka powinna odczekać do tego czasu i powrócić do przyjmowania tabletek Norifaz 75 mg przez dwa kolejne dni miesiąca, zaczynając od uprzednio wybranego dnia.
- Nie należy przyjmować trzech tabletek w tym samym tygodniu.

Tabletkę należy połknąć w całości, nie należy jej ssać ani żuć. W celu ułatwienia przemieszczania się tabletki do żołądka Norifaz 75 mg należy przyjmować w pozycji stojącej, popijając szklanką zwykłej wody (≥ 120 ml). Po przyjęciu tabletki nie należy kłaść się przez 30 minut (patrz punkt 4.4).
Należy rozważyć stosowanie suplementów wapnia i witaminy D, jeśli zawartość tych składników w diecie nie jest wystarczająca.

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia osteoporozy bisfosfonianami. Konieczność dalszego leczenia należy okresowo weryfikować u poszczególnych pacjentów na podstawie korzyści i potencjalnego ryzyka związanego ze stosowaniem ryzedronianu, zwłaszcza jeśli trwa ono 5 lub więcej lat.

Szczególne grupy pacjentów
Pacjenci w podeszłym wieku
Dostosowanie dawki nie jest konieczne, gdyż biodostępność, dystrybucja i eliminacja u osób w podeszłym wieku (>60 lat) i u osób młodszych były zbliżone.
Dotyczy to również kobiet po menopauzie, w bardzo podeszłym wieku (75 lat i starszych).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Zmiana dawkowania u pacjentek z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna. U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) stosowanie sodu ryzedronianu jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie zaleca się stosowania sodu ryzedronianu u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na niedostateczną ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (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 laktacja.
Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pokarm, napoje (inne niż zwykła woda) oraz produkty lecznicze zawierające wielowartościowe kationy (takie ja wapń, magnez, żelazo i glin) zaburzają wchłanianie bisfosfonianów, dlatego nie należy ich przyjmować w tym samym czasie, co Norifaz 75 mg (patrz punkt 4.5). W celu uzyskania zamierzonej skuteczności produktu leczniczego konieczne jest ścisłe przestrzeganie zaleconego dawkowania (patrz punkt 4.2).

Skuteczność bisfosfonianów w leczeniu osteoporozy występuje w przypadku małej gęstości mineralnej kości i (lub) najczęściej występujących złamań.
Podeszły wiek lub same kliniczne czynniki ryzyka złamań nie są wystarczającą podstawą do rozpoczęcia leczenia osteoporozy bisfosfonianem.
Dostępne są jedynie ograniczone dane potwierdzające skuteczność bisfosfonianów, w tym sodu ryzedronianu, u pacjentek w bardzo podeszłym wieku (powyżej 80 lat) (patrz punkt 5.1).

Stosowanie bisfosfonianów wiązało się z zapaleniem błony śluzowej przełyku, żołądka, owrzodzeniem przełyku, żołądka i dwunastnicy. Dlatego należy zachować ostrożność u:
- pacjentek z chorobami przełyku zaburzającymi pasaż przełykowy lub opróżnianie przełyku (np. ze zwężeniem lub achalazją) w wywiadzie

- pacjentek, które nie są w stanie utrzymać pozycji pionowej przez co najmniej 30 minut od przyjęcia tabletki,
- pacjentek z czynnymi lub niedawno przebytymi chorobami przełyku lub górnego odcinka przewodu pokarmowego (w tym potwierdzonym przełykiem Barretta).

Lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien zwrócić uwagę pacjentce na zalecenia dotyczące dawkowania oraz konieczność informowania o każdym objawie przedmiotowym lub podmiotowym, który mógłby wskazywać na chorobę przełyku. Pacjentki należy pouczyć o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów podrażnienia przełyku, takich jak trudności lub ból podczas połykania, ból zamostkowy, wystąpienie lub zaostrzenie zgagi.

Przed rozpoczęciem leczenia Norifaz 75 mg należy wyrównać hipokalcemię. Przed rozpoczęciem leczenia Norifaz 75 mg należy wyrównać inne zaburzenia gospodarki kostnej i mineralnej (np. niedoczynność przytarczyc, niedobór witaminy D).

Donoszono o przypadkach martwicy kości żuchwy na ogół związanych z ekstrakcją zęba i (lub) z miejscowym zakażeniem (łącznie z zapaleniem szpiku kostnego) u pacjentów z rakiem poddawanych leczeniu schematami z początkowym zastosowaniem podawanych dożylnie bisfosfonianów. Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię oraz kortykosteroidy. Donoszono także o przypadkach martwicy żuchwy u pacjentów z osteoporozą otrzymujących doustne bisfosfoniany.

Przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami u chorych, u których występują równocześnie czynniki ryzyka (np. rak, chemioterapia, radioterapia, kortykosteroidy, nieprawidłowa higiena jamy ustnej), należy rozważyć wykonanie badania stomatologicznego oraz zastosowanie właściwej profilaktyki stomatologicznej.

W tej grupie chorych, jeśli to możliwe, należy unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych w trakcie leczenia. U chorych, u których dojdzie do martwicy żuchwy w trakcie leczenia bisfosfonianami, chirurgiczne zabiegi stomatologiczne mogą nasilić to powikłanie. W przypadku chorych wymagających zabiegów dentystycznych brak jest danych sugerujących, czy zakończenie leczenia bisfosfonianami zmniejsza ryzyko wystąpienia martwicy żuchwy. Postępowanie z każdym pacjentem powinno być oparte na klinicznej ocenie przeprowadzonej przez lekarza prowadzącego na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

<u>Nietypowe złamania kości udowej</u>
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 pełnym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u pacjentów leczonych bisfosfonianami, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać stan kości przeciwstronnej. Zgłaszano również słabe gojenie 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, żeby zgłaszali pojawienie 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.

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

Ten produkt leczniczy zawiera sód
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 formalnych badań interakcji, ale w trakcie badań klinicznych nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie interakcji z innymi produktami leczniczymi.

Jednoczesne przyjmowanie produktów leczniczych zawierających wielowartościowe kationy (np. wapń, magnez, żelazo i glin) zaburza wchłanianie sodu ryzedronianu (patrz punkt 4.4).

Sodu ryzedronian nie podlega ogólnoustrojowym przemianom metabolicznym, nie indukuje enzymów cytochromu P450 i w niewielkim stopniu wiąże się z białkami.

W badaniach III fazy dotyczących stosowania sodu ryzedronianu raz na dobę w leczeniu osteoporozy 33% pacjentek stosowało kwas acetylosalicylowy, a 45% pacjentek niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). W badaniu III fazy, w którym porównywano przyjmowanie przez kobiety po menopauzie sodu ryzderonianu w dawce 75 mg przez dwa kolejne dni w miesiącu i 5 mg na dobę, kwas acetylosalicylowy lub NLPZ przyjmowało 54,8% pacjentek. Odsetek pacjentek, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego, był podobny niezależnie od tego, czy przyjmowały one NLPZ czy kwas acetylosalicylowy.

Sodu ryzedronian można stosować jednocześnie z suplementacją estrogenów, jeśli jest to wskazane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania sodu ryzedronianu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Badania na zwierzętach wskazują, że niewielkie ilości sodu ryzedronianu przenikają do mleka matki.
Sodu ryzedronianu nie wolno stosować w okresie ciąży lub karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Norifaz nie ma żadnego wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Sodu ryzedronian był oceniany w badaniach klinicznych III fazy z udziałem ponad 15 000 pacjentów. Większość działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych miała nasilenie lekkie lub umiarkowane i zwykle nie wymagała przerwania leczenia.

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych III fazy u kobiet po menopauzie z osteoporozą otrzymujących sodu ryzedronian w dawce 5 mg/dobę (n=5020) lub placebo (n=5048) przez okres do 36 miesięcy i które uznano za możliwie lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem

sodu ryzderonianu, zostały wymienione niżej według następującej konwencji (częstość występowania zdarzeń w porównaniu z placebo podano w nawiasach): bardzo często (≥1/10); często (≥1/100; <1/10); niezbyt często (≥1/1000; <1/100); rzadko (≥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%), trudności w połykaniu (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
Rzadko: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby*

* Przypadki bez związku z badaniami III fazy u pacjentek z osteoporozą; częstość w oparciu o zdarzenia niepożądane/wyniki badań laboratoryjnych/dane po ponownym podaniu produktu w ramach wcześniejszych badań klinicznych.

W trwającym 2 lata, wieloośrodkowym badaniu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, w którym porównywano sodu ryzedronian w dawce 5 mg na dobę (n=613) i sodu ryzedronian tabletki 75 mg przez 2 kolejne dni w miesiącu (n=616) u kobiet po menopauzie z osteoporozą, ogólne profile bezpieczeństwa były podobne. Zgłaszano następujące działania niepożądane, których związek z leczeniem został określony przez badaczy jako możliwy lub prawdopodobny (i które występowały częściej w grupie otrzymującej sodu ryzedronian w dawce 75 mg niż w grupie otrzymującej sodu ryzedronian w dawce 5 mg):

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka (1,5% w porównaniu z 0,8%), wymioty (1,3% w porównaniu z 1,1%)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Często: bóle stawów (1,5% w porównaniu z 1,0%), bóle kostne (1,1% w porównaniu z 0,5%) oraz ból kończyny (1,1% w porównaniu z 0,5%)

Zaburzenia ogólne
Niezbyt często: reakcje ostrej fazy, na przykład gorączka i (lub) objawy grypopodobne (w ciągu 5 dni od podania pierwszej dawki) (0,6% w porównaniu z 0,0%)

Wyniki badań laboratoryjnych
U niektórych pacjentek na początku leczenia obserwowano przemijające, bezobjawowe i niewielkie zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy.

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane (częstotliwość występowania nieznana):

Zaburzenia oka
zapalenie tęczówki, zapalenie błony naczyniowej oka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
martwica kości szczęki

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
nadwrażliwość i odczyny skórne, w tym obrzęk naczynioruchowy, uogólniona wysypka, pokrzywka i pęcherze skórne, niektóre o ciężkim przebiegu, w tym pojedyncze przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka i leukocytoklastycznego zapalenia naczyń.
wypadanie włosów

Zaburzenia układu immunologicznego
reakcje anafilaktyczne

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
ciężkie zaburzenia czynności wątroby. W większości przypadków dotyczyły pacjentek, które przyjmowały również inne leki wywołujące zaburzenia czynności wątroby.

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

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane (występujące rzadko):
Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane leków należących do klasy 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 zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie są dostępne dokładne informacje dotyczące leczenia przedawkowania sodu ryzedronianu.

Po znacznym przedawkowaniu można spodziewać się zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy. U niektórych z tych pacjentek mogą również wystąpić objawy przedmiotowe i podmiotowe hipokalcemii.

W celu związania sodu ryzedronianu i zmniejszenia jego wchłaniania należy podać mleko lub leki zobojętniające, zawierające magnez, wapń lub glin. W razie znacznego przedawkowania można rozważyć płukanie żołądka w celu usunięcia niewchłoniętego sodu ryzedronianu.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Bisfosfoniany, kod ATC: M05BA07.

Mechanizm działania
Sodu ryzedronian jest pirydynylobisfosfonianem, który wiąże się z hydroksyapatytami kości i hamuje resorpcję kości przez osteoklasty. Obrót kostny zmniejsza się, podczas gdy aktywność osteoblastów i mineralizacja kości są zachowane.

Działanie farmakodynamiczne
W badaniach przedklinicznych sodu ryzedronian silnie hamował osteoklasty i wykazywał właściwości przeciwresorpcyjne oraz w sposób zależny od dawki zwiększał masę kostną, a także biomechaniczną wytrzymałość kośćca. Działanie sodu ryzedronianu zostało potwierdzone pomiarem biochemicznych markerów obrotu kostnego podczas badań farmakodynamicznych i klinicznych. W badaniach u kobiet po menopauzie w ciągu miesiąca nastąpiło zmniejszenie wartości biochemicznych markerów obrotu kostnego, które osiągnęło maksimum po 3 do 6 miesiącach. W trwającym 2 lata badaniu podobne zmniejszenie wartości markerów biochemicznych obrotu kostnego (stężenia w moczu usieciowanego N telopeptydu kolagenu oraz aktywności frakcji kostnej fosfatazy zasadowej) wykazano po 24 miesiącach u pacjentek przyjmujących tabletki sodu ryzedronianu w dawce 75 mg przez dwa kolejne dni w miesiącu lub w dawce 5 mg na dobę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej
Wiele czynników ryzyka wiąże się z osteoporozą pomenopauzalną, w tym mała masa kostna, mała gęstość mineralna kości, wcześniejsze złamania kości, wczesna menopauza, palenie tytoniu, picie alkoholu oraz osteoporoza w wywiadzie rodzinnym. Kliniczną konsekwencją osteoporozy są złamania kości. Ryzyko złamań zwiększa się wraz z liczbą czynników ryzyka.

Na podstawie wpływu na średnią procentową zmianę gęstości mineralnej (ang. BMD) kręgów lędźwiowych stwierdzoną u kobiet po menopauzie z osteoporozą w trwającym dwa lata wieloośrodkowym badaniu z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby wykazano, że sodu ryzedronian w dawce 75 mg (n=524) przyjmowany przez dwa kolejne dni w miesiącu był równie skuteczny co sodu ryzedronian w dawce 5 mg przyjmowany raz na dobę (n=527). U pacjentek obu grup doszło do statystycznie istotnego wzrostu średniej gęstości mineralnej kręgów lędźwiowych po 6, 12 i 24 miesiącach i w punkcie końcowym w stosunku do wartości wyjściowych.

Program badań klinicznych, w którym oceniano wpływ sodu ryzedronianu podawanego raz na dobę na ryzyko złamań biodra i kręgów, obejmował kobiety we wczesnym i późnym okresie po menopauzie, ze złamaniami i bez złamań. Badano dawki dobowe 2,5 mg i 5 mg, a pacjentki wszystkich grup (w tym grup kontrolnych) otrzymywały wapń i witaminę D (jeśli ich stężenia wyjściowe były małe). Bezwzględne i względne ryzyko nowych złamań kręgów i biodra oceniano analizując czas, jaki upłynął do pierwszego zdarzenia.

- Do dwóch kontrolowanych placebo badań (n=3661) zakwalifikowano kobiety po menopauzie w wieku poniżej 85 lat, ze złamaniami kręgów. Sodu ryzedronian w dawce 5 mg/dobę podawany przez 3 lata zmniejszał ryzyko nowych złamań kręgów w porównaniu z grupą kontrolną. U kobiet z co najmniej dwoma lub co najmniej jednym złamaniem kręgu, zmniejszenie względnego ryzyka wynosiło, odpowiednio, 49% i 41% (odsetek nowych złamań kręgów w grupie otrzymującej sodu ryzedronian wynosił odpowiednio 18,1% i 11,3%, a w grupie otrzymującej placebo odpowiednio 29,0% i 16,3%). Efekt leczenia był zauważalny już pod koniec pierwszego roku leczenia. Wykazano również korzystne działanie u kobiet z

wielokrotnymi złamaniami przed rozpoczęciem leczenia. Sodu ryzedronian w dawce 5 mg/dobę zmniejszał również roczny ubytek wzrostu u pacjentek w stosunku do grupy kontrolnej.

- W dwóch dalszych kontrolowanych placebo badaniach uczestniczyły kobiety po menopauzie w wieku powyżej 70 lat ze złamaniami lub bez złamań kręgów. Do badań włączono kobiety w wieku 70-79 lat, u których wskaźnik gęstości mineralnej szyjki kości udowej (ang. BMD T-score) wynosił <-3 odchylenia standardowego (przedział określony przez wytwórcę odpowiada -2,5 SD wg skali NHANES III – National Health and Nutrition Examination Survey) i z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka. Kobiety w wieku ≥80 lat mogły zostać zakwalifikowane do badania na podstawie co najmniej jednego pozakostnego czynnika ryzyka złamania biodra lub małej gęstości mineralnej szyjki kości udowej. Skuteczność sodu ryzedronianu wobec placebo ma znamienność statystyczną jedynie wtedy, gdy analizuje się łączne wyniki dla dwóch grup leczniczych (2,5 mg i 5 mg). Następujące wyniki oparte są jedynie na analizie *a-posteriori* podgrup, wyodrębnionych na podstawie praktyki klinicznej i aktualnej definicji osteoporozy:
  - W podgrupie pacjentek ze wskaźnikiem gęstości mineralnej kości szyjki kości udowej <-2,5 SD (NHANES III) i z co najmniej jednym złamaniem kręgu przed rozpoczęciem leczenia, sodu ryzedronian podawany przez 3 lata zmniejszał ryzyko złamania biodra o 46% w stosunku do grupy kontrolnej (częstość występowania złamań biodra w połączonych grupach sodu ryzedronianu 2,5 mg i 5 mg, wynosił 3,8%, a w grupie placebo 7,4%);
  - Dane wskazują, że u osób w bardzo podeszłym wieku (≥80 lat) można obserwować mniejszą ochronę niż przedstawiono wyżej. Może to być spowodowane rosnącym wraz z wiekiem znaczeniem pozakostnych czynników ryzyka złamania biodra.
  - W badaniach tych analiza drugorzędowych punktów końcowych wykazała zmniejszenie ryzyka nowych złamań kręgów w grupie pacjentek z małą wartością BMD dla szyjki kości udowej bez złamań kręgów oraz u pacjentek z małą wartością BMD dla szyjki kości udowej ze złamaniami i bez złamań kręgów.
- Sodu ryzedronian stosowany przez 3 lata w dawce 5 mg na dobę zwiększał (w porównaniu z grupą kontrolną) gęstość mineralną kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjce kości udowej, krętarzu i nadgarstku oraz zapobiegał utracie masy kostnej trzonu kości promieniowej.
- Podczas rocznej obserwacji pacjentek, u których zakończono trzyletni okres leczenia sodu ryzedronianem w dawce dobowej 5 mg, stwierdzono szybkie odwrócenie hamującego działania sodu ryzedronianu na szybkość obrotu kostnego.
- Badanie bioptatów tkanki kostnej u kobiet po menopauzie, leczonych przez 2 do 3 lat sodu ryzedronianem w dawce dobowej 5 mg, wykazało spodziewane umiarkowane zmniejszenie obrotu kostnego. Kość wytworzona podczas leczenia sodu ryzedronianem miała prawidłową budowę beleczkową i mineralizację. Wydaje się, że dane te razem ze zmniejszeniem częstości zależnych od osteoporozy złamań kręgów u kobiet z osteoporozą wskazują na brak szkodliwego wpływu na jakość kości.

Badania endoskopowe wykonane w grupie pacjentek z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami przewodu pokarmowego zarówno w grupie otrzymującej sodu ryzedronian, jak i grupie kontrolnej, nie dowiodły związanego z leczeniem zwiększonego ryzyka wrzodu żołądka, dwunastnicy lub przełyku w żadnej z grup, chociaż u pacjentek otrzymujących sodu ryzedronian niezbyt często obserwowano zapalenie błony śluzowej dwunastnicy.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność sodu ryzedronianu badano w badaniu trwającym 3 lata (wieloośrodkowym badaniu prowadzonym z randomizacją, z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, kontroli placebo, z grupami równoległymi przez 1 rok, po czym następowało trwające 2 lata leczenie z zastosowaniem metody otwartej próby) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do poniżej 16 lat z łagodną lub umiarkowaną wrodzoną łamliwością kości (osteogenesis imperfecta). W tym badaniu pacjenci o masie ciała 10-30 kg otrzymywali ryzedronian w dawce 2,5 mg na dobę, a pacjenci o masie ciała powyżej 30 kg otrzymywali ryzedronian w dawce 5 mg na dobę.

Po zakończeniu jednorocznej fazy tego badania, prowadzonej z randomizacją, z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby i kontroli placebo, wykazano znaczące statystycznie zwiększenie

gęstości mineralnej kości w kręgosłupie lędźwiowym w grupie otrzymującej ryzedronian w porównaniu z grupą placebo, jednak również w tej grupie stwierdzono zwiększoną w porównaniu z grupą placebo liczbę pacjentów z co najmniej 1 nowym morfometrycznym (rozpoznanym w badaniu rentgenowskim) złamaniem kręgu. W trwającym jeden rok okresie prowadzonym z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby odsetek pacjentów, u których stwierdzono złamania klinicznie jawne, wyniósł 30,9% w grupie ryzedronianu i 49,0% w grupie placebo. W okresie prowadzonym z zastosowaniem metody otwartej próby, gdy wszyscy pacjenci otrzymywali ryzedronian (w miesiacach 12-36), klinicznie jawne złamania stwierdzono u 65,3% pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy placebo i 52,9% pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy ryzedronianu. Ogólnie, uzyskane wyniki nie uzasadniają stosowania sodu ryzedronianu u dzieci i młodzieży z łagodną lub umiarkowaną wrodzoną łamliwością kości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu doustnym wchłanianie leku następuje stosunkowo szybko (t_{maks} około 1 godziny) i jest niezależne od dawki w zakresie badanych dawek (badanie po jednorazowym podaniu dawek od 2,5 mg do 30 mg, badania po podaniu wielokrotnych dawek dobowych od 2,5 mg do 5 mg i do 75 mg przez 2 kolejne dni w miesiącu). Średnia biodostępność produktu z tabletki wynosi 0,63% i zmniejsza się, gdy sodu ryzedronian podawany jest z pokarmem. W porównaniu z 4-godzinnym okresem niejedzenia po przyjęciu dawki leku, biodostępność zmniejsza się odpowiednio o około 50% i 30%, gdy śniadanie spożywane jest po 30 minutach lub po 1 godzinie od zażycia tabletki sodu ryzedronianu. Wykazano, że popicie tabletki o mocy 75 mg twardą wodą zmniejsza biodostępność ryzedronianu o około 60% w porównaniu ze spożyciem wody miękkiej. Biodostępność jest podobna u mężczyzn i u kobiet.

Dystrybucja
U ludzi średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 6,3 l/kg. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 24%.

Metabolizm
Nie stwierdzono ogólnoustrojowego metabolizmu sodu ryzedronianu.

Eliminacja
Około połowy wchłoniętej dawki wydalane jest w moczu w ciągu 24 godzin, a 85% dawki podanej dożylnie stwierdza się w moczu po 28 dniach. Średni klirens nerkowy wynosi 105 ml/min, a średni klirens całkowity 122 ml/min. Różnica wynika prawdopodobnie z klirensu związanego z wchłanianiem do kości. Klirens nerkowy nie zależy od stężenia produktu leczniczego, a zależność między jego klirensem nerkowym a klirensem kreatyniny jest liniowa. Niewchłonięty sodu ryzedronian wydalany jest z kałem. Krzywa zależności stężenia od czasu po podaniu doustnym wskazuje na trzy fazy eliminacji z końcowym okresem półtrwania 480 godzin.

Szczególne grupy pacjentów
Pacjenci w podeszłym wieku
Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.

Pacjenci przyjmujący kwas acetylosalicylowy lub NLPZ
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego u osób przyjmujących regularnie kwas acetylosalicylowy lub NLPZ (przez 3 lub więcej dni w tygodniu) i leczonych sodu ryzedronianem była podobna, jak w grupie kontrolnej (patrz punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych u szczurów i psów obserwowano zależne od dawki, toksyczne działanie sodu ryzedronianu na wątrobę, głównie w postaci zwiększenia aktywności enzymów

wątrobowych oraz zmian histopatologicznych u szczurów. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane. U szczurów i psów otrzymujących dawki uznane za przekraczające dawki lecznicze stosowane u ludzi, wystąpiło działanie uszkadzające jądra. U gryzoni obserwowano zależne od dawki, częste przypadki podrażnienia górnych dróg oddechowych. Podobne działanie obserwowano podczas stosowania innych bisfosfonianów. Podczas długotrwałych badań na gryzoniach obserwowano również wpływ na dolne drogi oddechowe, chociaż kliniczne znaczenie tego działania nie jest jasne. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję, przy ekspozycji bliskiej narażeniu klinicznemu, obserwowano zaburzenia kostnienia mostka i (lub) czaszki płodu u szczurów oraz hipokalcemię i śmiertelność wśród ciężarnych samic w grupie oczekującej na poród. Nie stwierdzono działania teratogennego dawki 3,2 mg/kg mc./dobę u szczurów i 10 mg/kg mc./dobę u królików, chociaż dostępne dane pochodzą od małej grupy królików. Większych dawek nie badano ze względu na ich toksyczność dla matek. Badania działania genotoksycznego i kancerogennego nie wykazały żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
celuloza mikrokrystaliczna
laktoza jednowodna
krospowidon (Typ A)
magnezu stearynian

Otoczka *Aqua Polish pink 044.53*:
hypromeloza 4,8-7,2 mPas
hydroksypropyloceluloza
makrogol 400
makrogol 8000
tytanu dwutlenek (E 171)
krzemionka koloidalna bezwodna
żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 2 lub 6 tabletek powlekanych w blistrach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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: 22196

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.11.2014

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.03.2021