

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Risedronat Teva 35 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje natrii risedronas 35 mg (odpovídá acidum risedronicum 32,5 mg).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 140 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Oranžové kulaté potahované tablety, na jedné straně s vyraženým "R35" na jedné straně a z druhé strany hladké.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Léčba postmenopauzální osteoporózy: ke snížení rizika vertebrálních fraktur.
- Léčba potvrzené postmenopauzální osteoporózy: ke snížení rizika fraktury proximálního konce stehenní kosti (viz bod 5.1)
- Léčba osteoporózy u mužů s vysokým rizikem fraktur (viz bod 5.1)

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka u dospělých je 1 tableta 35 mg perorálně jednou týdně. Tableta se má užívat každý týden ve stejný den.

Pacienti by měli být informováni, že pokud vynechají dávku, měli by si vzít jednu tabletu přípravku Risedronat Teva 35 mg v den, kdy si vzpomněli, a potom by se měli vrátit k užívání jedné tablety jednou týdně v den, kdy ji normálně užívají. Během jednoho dne se nesmí užít dvě tablety.

Mělo by se zvážit doplňkové podávání kalcia a vitamínu D v případě, že jejich dietetický příjem není postačující.

Optimální délka léčby bisfosfonáty u osteoporózy nebyla zatím stanovena. Nutnost pokračování v léčbě je třeba pravidelně opakovaně hodnotit s ohledem na prospěch a možná rizika přípravku Risedronat Teva 35 mg u jednotlivého pacienta, a to zvláště po 5 letech léčby a později.

Starší pacienti:

Žádné úpravy dávkování nejsou nutné, protože biologická dostupnost, distribuce a eliminace u starších pacientů (nad 60 let) v porovnání s mladšími byly obdobné, což se také ukázalo u velmi staré postmenopauzální populace ve věku 75 let a více.

Porucha funkce ledvin:

Není nutná žádná úprava dávky u pacientů s mírnou až střední poruchou funkce ledvin. Podání natrium-risedronátu je kontraindikováno u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 30 ml/min), (viz bod 4.3 a bod 5.2).

Pediatrická populace

Podávání natrium-risedronátu dětem a dospívajícím do 18 let věku se vzhledem k nedostatečným údajům o jeho bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje (viz také bod 5.1).

Způsob podání

Absorpce natrium-risedronátu je ovlivněna jídlem, pro zajištění adekvátní absorpce by měli pacienti užívat Risedronat Teva 35 mg:

- Před snídaní: Nejméně 30 minut před prvním denním jídlem, jiným léčivým přípravkem nebo nápojem (jiným než čistá voda).

Tablety je nutno polykat celé, nerozpouštět v ústech ani nekousat. Pro usnadnění transportu tablety do žaludku se Risedronat Teva 35 mg užívá ve vzpřímené poloze a zapíjí se sklenicí čisté vody (≥ 120 ml). Pacienti by neměli po dobu 30 minut od požití tablety ulehnout (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypokalcémie (viz bod 4.4).
- Těhotenství a kojení.
- Závažné zhoršení funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Jídla, nápoje (jiné než čistá voda) a léčivé přípravky obsahující polyvalentní kationty (jako jsou vápník, hořčík, železo, hliník) interferují s absorpcí bisfosfonátů a neměly by se užívat současně s Risedronatem Teva 35 mg (viz bod 4.5). Pro dosažení požadované účinnosti je nutné přesně dodržovat doporučené dávkování (viz bod 4.2).

Účinnost bisfosfonátů v léčbě osteoporózy se vztahuje k nízké kostní denzitě a/nebo prodělané fraktuře. Samotný vysoký věk nebo pouhá přítomnost klinických rizikových faktorů pro zlomeninu nejsou dostatečným důvodem pro zahájení léčby osteoporózy bisfosfonáty.

Důkazy podporující účinnost bisfosfonátů včetně risedronátu u velmi starých pacientů (>80 let) jsou omezené (viz bod 5.1).

Některé bisfosfonáty jsou dávány do spojitosti s esofagitidou, gastritidou, esofageálními a gastroduodenálními ulceracemi. Zvýšená opatrnost by měla být věnována:

- pacientům, u kterých se v minulosti vyskytly choroby jícnu, které zpožďují průchod jícnem nebo jeho vyprazdňování, např. zúžení nebo achalázie,
- pacientům, kteří nejsou schopni setrvat ve vzpřímené poloze po dobu alespoň 30 minut od požití tablety,
- pacientům s aktivními nebo nedávnými esofageálními potížemi nebo potížemi horní části gastrointestinálního traktu (**včetně diagnostikovaného Barretova jícnu**).

Předepisující lékař by měl těmto pacientům zdůraznit důležitost pokynů k dávkování. Pacienti by měli věnovat zvýšenou pozornost jakýmkoli známám a příznakům možné reakce esofagu.

Pacienti by měli být poučeni vyhledat okamžitě lékařskou pomoc, jestliže se u nich objeví příznaky podráždění esofagu, jako je dysfagie, bolestivé polykání, retrosternální bolest nebo pálení žáhy nebo zhoršení pyrózy.

Hypokalcémie by se měla léčit před zahájením terapie Risedronatem Teva 35 mg. Jiné poruchy kostí a metabolismu minerálů (tj. dysfunkce příštítných tělísek, hypovitaminóza D) by se měly léčit současně se zahájením terapie Risedronatem Teva 35 mg.

U pacientů s rakovinou, léčených léčebnými režimy, včetně primárně intravenózně podaných bisfosfonátů, byla hlášena osteonekróza čelisti, obvykle spojená s extrakcí zubu a/nebo lokální infekcí (včetně osteomyelitidy). Velké množství těchto pacientů také dostávalo chemoterapii a kortikosteroidy. Osteonekróza čelisti byla také hlášena u pacientů s osteoporózou léčených perorálními bisfosfonáty.

U pacientů se současnými rizikovými faktory (např. rakovina, chemoterapie, radioterapie, kortikosteroidy, špatná ústní hygiena) by se mělo před zahájením terapie zvážit provedení zubní prohlídky s odpovídajícím preventivním zákrokem.

Během léčby by se tito pacienti měli pokud možno vyhnout invazivnímu stomatologickému zákroku. U pacientů, u kterých se během léčby bisfosfonáty vyvinula osteonekróza čelisti, může stomatologický zákrok zhoršit celkovou situaci. Nejsou k dispozici žádné dostupné údaje pro tvrzení, že přerušení léčby bisfosfonáty u pacientů vyžadujících stomatologický zákrok snižuje riziko osteonekrózy čelisti.

Klinická rozhodnutí ošetřujícího lékaře by měla být pro každého pacienta vedena léčebným plánem, který je založen na individuálním zvážení a hodnocení poměru prospěchu a rizika.

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byla hlášena osteonekróza zevního zvukovodu, zejména při dlouhodobém podávání. Mezi možné rizikové faktory osteonekrózy zevního zvukovodu patří používání steroidů a chemoterapie a/nebo lokální rizikové faktory, jako například infekce nebo trauma. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha.

Atypické fraktury femuru

V souvislosti s léčbou bisfosfonáty byly hlášeny atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru, zejména u pacientů dlouhodobě léčených pro osteoporózu. Tyto příčné nebo krátké šikmé zlomeniny se mohou objevit kdekoli v celé délce femuru od oblasti těsně pod malým trochanterem až do části těsně nad suprakondylickým rozšířením. Tyto zlomeniny se objevují po minimálním traumatu nebo bez souvislosti s ním a u některých pacientů se mohou projevovat bolestí ve stehně nebo třísele, často sdružené na zobrazovacích vyšetřeních s obrazem typickým pro stresové zlomeniny (neobvyklé nízkotraumatické zlomeniny, v angličtině známé jako „insufficiency fractures“), týdny až měsíce před manifestací kompletní zlomeniny femuru. Zlomeniny jsou často oboustranné, proto je nutné u pacientů léčených bisfosfonáty, kteří utrpěli zlomeninu diafýzy femuru, vyšetřit i kontralaterální femur. Rovněž bylo zaznamenáno špatné hojení těchto zlomenin. U pacientů, u kterých je podezření na atypickou zlomeninu femuru, je třeba při hodnocení jejich stavu zvážit i přerušení léčby bisfosfonáty, a to na základě zhodnocení prospěchu a rizika léčby u jednotlivého pacienta.

Pacienty je třeba poučit, aby během léčby bisfosfonáty hlásili jakoukoli bolest v oblasti stehna, kyčle nebo třísla, a všechny pacienty, u kterých se tyto příznaky objeví, je třeba vyšetřit s ohledem na možnou inkompletní zlomeninu femuru.

Pomocné látky

Laktosa

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly prováděny cílené interakční studie, avšak během klinických studií nebyly žádné klinicky relevantní interakce s ostatními léčivými přípravky prokázány. Ve studiích fáze III s natrium-risedronátem v léčbě osteoporózy při denním dávkování bylo hlášeno užívání kyseliny acetylsalicylové nebo NSAID u 33 % resp. 45 % pacientek. Ve studii fáze III u postmenopauzálních žen bylo hlášeno užívání kyseliny acetylsalicylové nebo NSAID u 57 % resp. 40 % pacientek. Incidence nežádoucích účinků v horní části gastrointestinálního traktu u pacientek užívajících pravidelně kyselinu acetylosalicylovou nebo NSAID (3 nebo více dnů v týdnu) byla u natrium-risedronátem léčené skupiny podobná jako u skupiny kontrolní.

Je-li to pokládáno za vhodné, může být natrium-risedronát užíván současně s estrogenem jako doplňkem (pouze u žen).

Současné užívání léčivých přípravků obsahujících polyvalentní kationty (jako jsou vápník, hořčík, železo a hliník) bude interferovat s absorpcí Risedronatu Teva 35 mg (viz bod 4.4).

Natrium-risedronát není systémově metabolizován, neindukuje enzymy cytochromu P 450 a má nízkou vazbu na bílkoviny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádná adekvátní data ohledně užívání natrium-risedronátu u těhotných žen. Studie na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Kojení

Studie na zvířatech prokázaly, že malé množství natrium-risedronátu se vylučuje do mateřského mléka.

Risedronat Teva 35 mg se nesmí podávat během těhotenství a kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Natrium-risedronát nemá žádný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Natrium-risedronát byl zkoumán v klinických studiích III. fáze zahrnujících více než 15000 pacientů. Většina nežádoucích účinků pozorovaných v klinických studiích byla mírné až střední závažnosti a obvykle nevyžadovala přerušování léčby.

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích III. fáze u postmenopauzálních žen s osteoporózou léčených až 36 měsíců natrium-risedronátem 5 mg/den (n=5020) nebo placebem (n=5048) a považované za možná nebo pravděpodobně související s natrium-risedronátem jsou uvedeny níže za použití následující konvence (incidence versus placebo jsou uvedeny v závorkách): velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy nervového systému:

Časté: bolest hlavy (1,8% vs. 1,4%)

Poruchy oka:

Méně časté: Iritida*

Gastrointestinální poruchy:

Časté: zácpa (5,0% vs. 4,8%), dyspepsie (4,5% vs. 4,1%), nauzea (4,3% vs. 4,0%), bolest břicha (3,5% vs. 3,3%), průjem (3,0% vs. 2,7%)

Méně časté: Gastritida (0,9% vs. 0,7%), esofagitida (0,9% vs. 0,9%), dysfagie (0,4% vs. 0,2%), duodenitida (0,2% vs. 0,1%), esofageální vřed (0,2% vs. 0,2%)

Vzácné: glositida (<0,1% vs. 0,1%), esofageální striktura (<0,1% vs. 0,0%)

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Časté: muskuloskeletální bolest (2,1% vs. 1,9%)

Vyšetření:

Vzácné: abnormální jaterní testy*

* Žádný relevantní výskyt ve studiích III. fáze s osteoporózou; četnost je založena na výskytu nežádoucích účinků/ laboratorních výsledcích/ opakovaných nálezech v dřívějších klinických studiích.

V jednorocní, dvojitě zaslepené multicentrické studii, srovnávající natrium-risedronát 5 mg podávaný jednou denně (n = 480) a natrium-risedronát 35 mg podávaný jednou týdně (n = 485) postmenopauzálním ženám s osteoporózou, byly celková bezpečnost a toleranční profily stejné. Byly hlášeny následující nežádoucí účinky, které se podle zkoušejících dají považovat za možná nebo pravděpodobně související s léčivem (vyšší incidence ve skupině u natrium-risedronátu 35 mg než u natrium-risedronátu 5 mg): gastrointestinální poruchy (1,6% vs. 1,0%) a bolest (1,2% vs. 0,8%)

Ve dvouleté studii u mužů s osteoporózou byly celková bezpečnost a toleranční profily mezi léčebnou skupinou a placebem stejné. Nežádoucí účinky se shodovaly s těmi, které byly pozorovány u žen.

Laboratorní nálezy:

U některých pacientů bylo pozorováno počáteční, přechodné, asymptomatické a mírné snížení sérových hladin kalcia a fosfátu.

Během post-marketingového užívání byly hlášeny následující dodatečné nežádoucí účinky (není známa četnost výskytu):

Poruchy oka:

uveitis

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Osteonekróza čelisti

Poruchy jater a žlučových cest:

Závažná onemocnění jater. Ve většině hlášených případů byli pacienti léčeni také dalšími přípravky, o nichž je známo, že způsobují jaterní poruchy.

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Přecitlivělost a kožní reakce včetně angioedému, generalisované vyrážky, urtikarie a puchýřových kožních reakcí a leukocytoklastické vaskulitidy, některých vážných reakcí zahrnujících případy Stevens- Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy.

Vypadávání vlasů.

Poruchy imunitního systému:

Anafylaktická reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky

Vzácné: Atypické subtrochanterické a diafyzární zlomeniny femuru (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů).

Velmi vzácné: Osteonekróza zevního zvukovodu (skupinový nežádoucí účinek bisfosfonátů).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Nejsou dostupné žádné specifické informace pro léčbu předávkování natrium-risedronátem.

Příznaky

Po významném předávkování lze očekávat pokles kalcia v séru. U některých pacientů se také mohou objevit známky a příznaky hypokalcémie.

Léčba předávkování

Podáno má být mléko nebo antacida obsahující hořčík, vápník nebo hliník, které se váží na natrium-risedronát, a snižují tak jeho absorpci. V případech velkého předávkování lze uvažovat o výplachu žaludku k odstranění neabsorbovaného natrium-risedronátu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: bisfosfonáty:

ATC kód: M05BA07

Mechanismus účinku

Natrium-risedronát je pyridinyl bisfosfonát, který se váže k hydroxyapatitu kosti a inhibuje osteoklasty vyvolanou resorpci kosti. Odbourávání kosti je redukováno, zatímco aktivita osteoblastů a mineralizace kostí je chráněna. V preklinických studiích natrium-risedronát prokázal silnou antiosteoklastickou a antiresorpční aktivitu a v závislosti na dávce zvyšoval kostní hmotu a biomechanickou pevnost skeletu. Aktivita natrium-risedronátu byla potvrzena měřením biochemických ukazatelů kostního obratu v průběhu farmakodynamických a klinických studií. Ve studiích u postmenopauzálních žen bylo snížení hodnot biochemických markerů kostního obratu pozorováno během 1 měsíce a jejich maxima bylo dosaženo ve 3 – 6 měsících. Snížení hodnot biochemických markerů kostního obratu bylo po 12 měsících stejné u Risedronatu Teva 35 mg podávaného jednou týdně a Risedronatu Teva 5 mg podávaného jednou denně.

Ve studiích u mužů s osteoporózou bylo snížení hodnot biochemických markerů kostního obratu pozorováno nejdříve za 3 měsíce a zůstalo pozorovatelné dalších 24 měsíců.

Léčba postmenopauzální osteoporózy:

S postmenopauzální osteoporózou je spojována řada rizikových faktorů včetně snížení kostní hmoty, nízké minerální denzity kosti, časně menopauzy, anamnézy kouření a rodinné dispozice k osteoporóze. Klinickými následky osteoporózy jsou fraktury. Riziko fraktur se zvyšuje s počtem rizikových faktorů.

V jednorocní, dvojité zaslepené, multicentrické studii u postmenopauzálních žen s osteoporózou se ukázalo, že účinek na střední změny hodnot BMD v oblasti lumbální páteře je identický při užívání Risedronatu Teva 35 mg jednou týdně (n=485) a Risedronatu Teva 5 mg podávaného denně (n=480).

V rámci klinických studií s natrium-risedronátem podávaným jednou denně byl sledován účinek natrium-risedronátu na riziko vzniku fraktur kyčelního kloubu a vertebrálních fraktur. Zahrnuty byly postmenopauzální ženy v časně i pozdní menopauze, které prodělaly frakturu před zařazením do studie, i ženy bez prodělané fraktury. Byly hodnoceny denní dávky 2,5 mg a 5 mg a všechny skupiny, včetně kontrolních, užívaly kalcium a vitamín D (v případě nízkých výchozích hladin). Absolutní a relativní riziko vzniku nové vertebrální fraktury bylo stanoveno použitím metody zhodnocení doby do první události (time-to-first event analysis).

- Do dvou placebem kontrolovaných studií (n=3 661) byly zahrnuty postmenopauzální ženy ve věku do 85 let, které prodělaly před zařazením do studie vertebrální frakturu. Natrium-risedronát 5 mg podávaný denně po dobu 3 let snížil v porovnání s kontrolní skupinou riziko vzniku nové vertebrální fraktury. U žen, které prodělaly alespoň 2 resp alespoň 1 vertebrální frakturu, bylo snížení relativního rizika 49 % resp 41 % (výskyt nových vertebrálních fraktur při užívání natrium-risedronátu 18,1 % resp 11,3 % a placebo 29,0 % resp 16,3 %). Benefit léčby byl patrný již na konci prvního roku terapie. Rovněž byl prokázán přínos léčby u žen, které před zařazením do studie prodělaly mnohočetné fraktury. Ve skupině léčené natrium-risedronátem 5 mg denně došlo ke snížení ročního úbytku výšky v porovnání s kontrolní skupinou.
- Do dvou dalších placebem kontrolovaných studií byly zahrnuty postmenopauzální ženy ve věku nad 70 let, které před zařazením do studie prodělaly vertebrální frakturu, i ženy bez vertebrální fraktury. Pacientky ve věku 70-79 let byly zahrnuty v případě, že hodnoty minerální denzity kosti (dále BMD – z angl. bone mineral density) vyjádřené pomocí T-skóre činily v oblasti krčku femuru <-3 SD (hodnoty udávané výrobcem, tj. -2.5 SD podle NHANES III) a ženy měly alespoň jeden další rizikový faktor. Ženy ≥ 80 let mohly být zařazeny na základě přítomnosti alespoň jednoho nonskeletálního rizikového faktoru pro frakturu kyčelního kloubu nebo v případě nízké hodnoty BMD v oblasti krčku femuru. Statisticky významného rozdílu v účinnosti natrium-risedronátu oproti placebo bylo dosaženo při provedení pooled analýzy dvou léčebných skupin 2,5 mg a 5 mg. Následující výsledky jsou založeny na a-posteriori analýze podskupin definovaných klinickou praxí a současnými definicemi osteoporózy:
 - V podskupině pacientek, které měly BMD T-skóre v oblasti krčku femuru $\leq -2,5$ SD (NHANES III) a prodělaly alespoň jednu vertebrální frakturu před zařazením do studie, snížil natrium-risedronát podávaný po dobu 3 let riziko fraktury kyčelního kloubu o 46 % oproti kontrolní skupině (výskyt fraktury kyčelního kloubu u skupin léčených natrium-risedronátem byl 3,8 %, u placebo 7,4 %);
 - Získaná data naznačují, že u velmi starých pacientek (≥ 80 let) může být význam ochranného působení léčby limitovanější, což je možno vysvětlit vzrůstající důležitostí nonskeletálních faktorů pro vznik fraktury kyčelního kloubu ve stáří.

Údaje analyzované v těchto studiích jako sekundární výstupy ukazují pokles rizika vzniku nové vertebrální fraktury u pacientek s nízkým BMD krčku femuru, které před zařazením do studie prodělaly vertebrální frakturu, i u pacientek bez prodělané vertebrální fraktury.

- Natrium-risedronát 5 mg denně podávaný po dobu 3 let zvýšil BMD v oblasti bederní páteře, krčku femuru, trochanteru a zápěstí a zabránil úbytku kostní denzity ve střední části diafýzy radia v porovnání s kontrolní skupinou.

- Rok po ukončení tříleté léčby natrium-risedronátem 5 mg denně došlo k rychlé reverzibilitě supresivního účinku natrium-risedronátu na kostní obrat.
- Bioptické vzorky kosti postmenopauzálních žen léčených natrium-risedronátem 5 mg denně po dobu 2 až 3 let ukázaly očekávaný střední stupeň snížení kostního obratu. Kost utvářená během léčby natrium-risedronátem měla normální lamelární strukturu a kostní mineralizaci. Tato data spolu se sníženým výskytem osteoporotických vertebrálních fraktur u žen s osteoporózou nenaznačují žádný škodlivý účinek na kvalitu kosti.
- Endoskopické nálezy mnoha pacientů s řadou středně závažných až těžkých gastrointestinálních obtíží jak u pacientů užívajících natrium-risedronát, tak u kontrolních skupin nenaznačují žádný důkaz souvislosti mezi léčbou a výskytem žaludečních, duodenálních nebo esofageálních vředů v obou skupinách, třebaže duodenitida byla ve skupině s natrium-risedronátem vzácně pozorována.

Léčba osteoporózy u mužů

Natrium-risedronát 35 mg podávaný jednou týdně prokázal svou účinnost u mužů s osteoporózou (ve věku od 36 do 84 let) ve dvouleté, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii na 284 pacientech (natrium-risedronát 35 mg n = 191). Všichni pacienti dostávali navíc kalcium a vitamín D.

Zvýšení BMD bylo zaznamenáno za 6 měsíců následně po iniciaci léčby natrium-risedronátem. Natrium-risedronát 35 mg podávaný jednou týdně vyvolal průměrné zvýšení BMD v bederní páteři, krčku stehenní kosti, trochanteru a celkově v kyčlích v porovnání s placebem po 2 letech léčby. Antifrakturní účinnost nebyla prokázána v této studii. Kostní efekt (zvýšení BMD a snížení BTM) natrium-risedronátu je u mužů a u žen podobný.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost natrium-risedronátu byla zkoumána v 3leté studii (randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studii paralelních skupin, trvající jeden rok a následované 2 letou nezaslepenou léčbou) u pediatrických pacientů ve věku 4 až 16 let, s mírnou až středně závažnou osteogenesis imperfecta. Pacientům vážícím 10-30 kg bylo podáváno v této studii denně 2,5 mg risedronátu a pacienti vážící více než 30 kg 5 mg risedronátu denně. Po dokončení 11leté randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované fáze bylo prokázáno statisticky signifikantní zvýšení denzity kostní hmoty (BMD) bederní páteře ve skupině léčené risedronátem v porovnání se skupinou užívající placebo; avšak byl zjištěn zvýšený počet pacientů s nejméně jednou novou morfometrickou (RTG prokázanou) frakturou obratle ve skupině léčené risedronátem v porovnání se skupinou užívající placebo. Během jednoletého dvojitě zaslepeného období bylo procento pacientů, kteří hlásili klinickou frakturu, 30,9% ve skupině léčené risedronátem a 49 % ve skupině užívající placebo.

V nezaslepeném období, kdy všichni pacienti dostávali risedronát (měsíc 12 až měsíc 36), byly hlášeny klinické fraktury u 65,3 % pacientů původně randomizovaných ve skupině užívající placebo a u 52,9 % pacientů původně randomizovaných ve skupině užívající risedronát. Souhrnně, výsledky nedostačují k podpoře užívání natrium-risedronátu u pediatrických pacientů s mírnou nebo středně závažnou osteogenesis imperfecta.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Po perorálně podané dávce je absorpce relativně rychlá ($t_{max} \sim 1$ hodina) a je nezávislá na dávce ve studovaném rozsahu (studie s jednorázovou dávkou 2,5 až 30 mg; studie s opakovaným podáním dávek 2,5 až 5 mg denně a více než 50 mg dávkováno týdně). Střední biologická dostupnost perorálně podané tablety je 0,63 % a je snížena, je-li natrium-risedronát podán s jídlem. Biologická dostupnost u mužů a žen je podobná.

Distribuce:

Střední distribuční objem v ustáleném stavu je u člověka 6,3 l/kg. Vazba na plazmatické bílkoviny je asi 24 %.

Biotransformace:

Není žádný důkaz systémového metabolismu natrium-risedronátu.

Eliminace:

Přibližně polovina absorbované dávky je vyloučena do moči během 24 hodin a 85 % intravenózní dávky je vyloučeno močí po 28 dnech. Střední renální clearance je 105 ml/min. a střední celková clearance je 122 ml/min., s rozdílem pravděpodobně připadajícím na clearance způsobenou adsorpcí ke kosti. Renální clearance není závislá na koncentraci a vztah mezi renální clearance Risedronatu Teva a clearance kreatininu je lineární. Neabsorbovaný natrium-risedronát je vyloučen nezměněný stolicí. Po perorálním podání profil koncentrace-čas ukazuje tři eliminační fáze s terminálním poločasem 480 hodin.

Další zvláštní populace

Starší pacienti

Úprava dávky není potřebná.

Pacienti užívající kyselinu acetylsalicylovou/NSAID

U pacientů pravidelně užívajících kyselinu acetylsalicylovou nebo NSAID (3 nebo více dní v týdnu) byla incidence nežádoucích účinků horní části zažívacího ústrojí u natrium-risedronátu shodná jako u kontrolní skupiny pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V toxikologických studiích na potkanech a psech byla patrná na dávce závislá hepatotoxicita natrium-risedronátu, primárně jako zvýšení enzymů s histologickými změnami u potkanů. Klinická závažnost těchto pozorování není známa. Testikulární toxicita se ukázala u potkanů a psů při vystavení větší expozici, než jaká se předpokládala v terapii u lidí. S dávkou související výskyt zvýšeného dráždění horních cest dýchacích byl často zaznamenán u hlodavců. Podobné účinky byly patrné u ostatních bisfosfonátů. Účinky na dolní dýchací cesty byly také pozorovány v dlouhodobých studiích u hlodavců, ačkoliv klinický význam těchto nálezů je nejasný. Ve studiích reprodukční toxicity při expozicích blízkých klinickým expozicím byly zřetelné osifikační změny na sternu a/nebo lebce fetů léčených potkanů a hypokalcémie a mortalita u březích samic ponechaných vrhnout. Není žádný důkaz teratogenity při 3,2 mg/kg/den u potkanů a 10 mg/kg/den u králíků, ačkoliv data jsou dostupná pouze u malého počtu králíků. Mateřská toxicita zabraňuje testování vysokých dávek. Studie na genotoxicitu a kancerogenitu neukázaly žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

monohydrát laktosy
kukuřičný škrob
předbobtnalý kukuřičný škrob
koloidní bezvodý oxid křemičitý
natrium-stearyl-fumarát
magnesium-stearát.

Potahová vrstva tablety:

polyvinylalkohol

oxid titaničitý (E171)
makrogol
mastek
žlutý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledný PVC/PVdC/ Al blistr, krabička.

Velikost balení: 1, 2, 4, 8, 10, 12, 12 (3x4), 14, 16, 16 (4x4) nebo 30 potahovaných tablet v blistru.

Balení pro nemocnice: 4 (4x1), 10 (10 x 1) nebo 50 tablet (50 x 1).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

87/672/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 12. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 2. 2. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 11. 2020