

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Risendros 35 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje natrii risedronas 35 mg, odpovídající acidum risedronicum 32,5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Popis přípravku: oranžové kulaté bikonvexní potahované tablety o průměru 9,0–9,2 mm.

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 jedna 35mg tableta perorálně jednou týdně. Tablety by se měly užívat každý týden ve stejný den.

Způsob podání

Absorpce natrium-risedronátu je ovlivněna potravou, pro zajištění adekvátní absorpce mají pacienti užívat přípravek Risendros:

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

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

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

Mělo by se zvážit doplňkové podávání kalcia a vitaminu 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 natrium-risedronátu u jednotlivých pacientů, a to zvláště po 5 letech léčby a později.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Nejsou nutné žádné úpravy dávkování, protože biologická dostupnost, distribuce a eliminace byly u starších pacientů (> 60 let) v porovnání s mladšími jedinci obdobné. To se také ukázalo u starší postmenopauzální populace ve věku 75 let a více.

Porucha renálních funkcí

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

Pediatrická populace

Natrium-risedronát se nedoporučuje podávat dětem do 18 let věku z důvodu nedostatku údajů o jeho bezpečnosti a účinnosti (viz také bod 5.1).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypokalcemie (viz bod 4.4).

Těhotenství a kojení.

Závažná porucha renálních funkcí (clearance kreatininu < 30 ml/min).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Potraviny, nápoje (jiné než čistá voda) a léčivé přípravky obsahující polyvalentní kationy (jako je vápník, hořčík, železo a hliník) interferují s absorpcí bisfosfonátů a neměli by se užívat ve stejnou dobu s přípravkem Risendros (viz bod 4.5). Pro dosažení požadované účinnosti je nezbytné přísné dodržování doporučeného dávkování (viz bod 4.2).

Účinnost bisfosfonátů v léčbě osteoporózy se vztahuje k nízké minerální denzitě kostí a/nebo prevalentní 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 starších pacientů (> 80 let) jsou omezené (viz bod 5.1).

Bisfosfonáty jsou dávány do spojitosti s ezofagitidou, gastritidou, ezofageální a gastroduodenální ulcerací. Tudíž je třeba opatrnosti:

- u pacientů, u kterých se v minulosti vyskytly choroby jícnu, které zpožďují průchod jícnem nebo jeho vyprazdňování, např. zúžení nebo achalázie;
- u pacientů, kteří nejsou schopni setrvat ve vzpřímené poloze po dobu alespoň 30 minut od požití tablety;
- pokud je risedronát podáván pacientům s aktivními nebo recentními ezofageálními potížemi nebo potížemi horní části gastrointestinálního traktu (včetně známého Barretova jícnu).

Předepisující lékař má pacientům zdůraznit důležitost dodržení pokynů pro dávkování a věnovat zvýšenou pozornost jakýmkoli známám a příznakům možné ezofageální reakce. Pacienti mají být instruováni, aby v případě výskytu příznaků ezofageální iritace, jako je dysfagie, bolesti při polykání, retrosternální bolest nebo nově se objevivší/zhoršené pálení žáhy), včas vyhledali lékaře.

Hypokalcemie by se měla léčit před zahájením terapie přípravkem Risendros. Jiné poruchy kostí a metabolismu minerálů (např. dysfunkce parathyroidey a hypovitaminóza D) by se měly léčit současně se zahájením terapie přípravkem Risendros.

Osteonekróza čelisti

Osteonekróza čelisti, obvykle vyprovokována extrakcí zubu a/nebo lokální infekcí (včetně osteomyelitidy), byla zaznamenána u pacientů s nádorovým onemocněním, léčenými především nitrožilním podáváním bisfosfonátů. Mnozí z těchto pacientů zároveň podstupovali chemoterapii nebo léčbu kortikosteroidy. Osteonekróza čelisti byla také zaznamenána u pacientů s osteoporózou léčených perorálně podávanými bisfosfonáty.

Stomatologické vyšetření a indikované preventivní stomatologické zákroky mají předcházet plánované léčbě bisfosfonáty u pacientů s rizikovými faktory (např. nádorová onemocnění, chemoterapie, radioterapie, léčba kortikosteroidy, nedostatečná ústní hygiena).

V průběhu léčby se tito pacienti mají pokud možno vyhnout invazivním stomatologickým zákrokům. U pacientů, u kterých se v průběhu léčby bisfosfonáty vyvine osteonekróza čelisti, může stomatologický zákrok zhoršit stav. Nejsou k dispozici žádné dostupné údaje naznačující, že přerušení léčby bisfosfonáty u pacientů vyžadujících stomatologický zákrok snižuje riziko osteonekrózy čelisti.

Plán léčby by se měl řídit klinickým posouzením ošetřujícího lékaře dle individuálního posouzení poměru přínosu a rizika u každého pacienta.

Osteonekróza zevního zvukovodu

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 zlomeniny 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 projevit bolestí ve stehně nebo tříse, 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 neúplnou zlomeninu femuru.

Sodík

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly prováděny oficiální interakční studie, avšak během klinických studií nebyly žádné klinicky relevantní interakce s ostatními léčivými přípravky prokázány.

Současné užívání léčivých přípravků obsahujících polyvalentní kationty (např. vápník, hořčík, železo a hliník) bude interferovat s absorpcí natrium-risedronátu (viz bod 4.4).

Natrium-risedronát není systémově metabolizován, neindukuje enzymy cytochromu P450 a má nízkou vazbu na bílkoviny.

Ve studiích fáze III s natrium-risedronátem v léčbě osteoporózy při denním dávkování bylo hlášeno užívání kyseliny acetylsalicylové nebo NSAID u 33 % resp. 45 % patientek. Ve studii fáze III s natrium-risedronátem užívaným jednou týdně u postmenopauzálních žen bylo hlášeno užívání kyseliny acetylsalicylové nebo NSAID u 57 % resp. 40 % patientek. Incidence nežádoucích účinků v horní části gastrointestinálního traktu u patientek užívajících pravidelně kyselinu acetylsalicylovou nebo NSAID (3 nebo více dnů v týdnu) byla u skupiny léčené natrium-risedronátem podobná jako u skupiny kontrolní.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Neexistují žádná adekvátní data ohledně užívání natrium-risedronátu u těhotných žen. Studie na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko účinků pro člověka není známo. Studie na zvířatech indikovaly, že malé množství natrium-risedronátu se uvolňuje do mateřského mléka.

Natrium-risedronát nesmí být užíván během těhotenství nebo kojení ženami.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Risendros nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Natrium-risedronát byl hodnocen v klinických studiích III. fáze, které zahrnovaly více než 15 000 pacientů

Většina nežádoucích účinků pozorovaných v klinických studiích byla mírné až střední závažnosti a obvykle nevyžadovala přerušení 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 ($\geq 1/100$; $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$; $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$; $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (četnost nelze odhadnout z dostupných údajů).

Poruchy nervového systému:

Časté: bolesti 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 %), ezofagitida (0,9 % vs. 0,9 %), dysfagie (0,4 % vs. 0,2 %), duodenitida (0,2 % vs. 0,1 %), ezofageální vřed (0,2 % vs. 0,2 %)

Vzácné: glossitida (<0,1 % vs. 0,1 %), ezofageální 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, dvojité 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 podobné. 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 podobné. Nežádoucí účinky se shodovaly s těmi, které byly pozorovány u žen.

Laboratorní nálezy

U některých pacientů byly pozorovány časně, přechodné, asymptomatické a mírné poklesy sérových hladin kalcia a fosfátu.

Následující dodatečné nežádoucí účinky byly pozorovány během post-marketingového užívání (není známa četnost výskytu):

Poruchy oka

Iritida, uveitida

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Osteonekróza čelisti

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Hypersenzitivita a kožní reakce včetně angioedému, generalizovaného exantému, urtikarie, bulózních kožních reakcí, z toho některé byly závažné, včetně ojedinělých hlášení Stevens-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy a leukocytoklastické vaskulitidy.

Vypadávání vlasů.

Poruchy imunitního systému

Anafylaktické reakce.

Poruchy jater a žlučových cest

Závažné jaterní poruchy. Ve většině hlášených případů byli pacienti léčeni zároveň jinými přípravky, o kterých je známo, že způsobují poruchy jater.

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.

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

Podáno má být mléko nebo antacida obsahující hořčík, vápník nebo hliník, které se váží na risedronát a snižují tak absorpci natrium-risedronátu. 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 ke kostnímu hydroxyapatitu a inhibuje osteoklasty vyvolanou resorpci kosti. Odbourávání kosti je redukováno, zatímco aktivita osteoblastů a mineralizace kostí je chráněna.

Farmakodynamické účinky

V preklinických studiích natrium-risedronát prokázal silnou antiosteoklastovou a anti-resorpční 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 risedronátu 35 mg podávaného jednou týdně a risedronátu 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.

Klinická účinnost a bezpečnost

Léčba postmenopauzální osteoporózy

S postmenopauzální osteoporózou je spojována řada rizikových faktorů včetně nižšího množství kostní hmoty, nízké minerální denzity kosti, časně menopauzy, anamnézy kouření a rodinné dispozice k osteoporóze. Klinickým následkem 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 (bone mineral density, minerální denzity kostí) v oblasti lumbální páteře je identický při užívání risedronátu 35 mg jednou týdně (n=485) a risedronátu 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 vitamin D (v případě nízkých výchozích hladin). Absolutní a relativní riziko vzniku nové vertebrální fraktury a proximálního konce stehenní kosti bylo stanoveno metodou zhodnocení doby do první události (time-to-first event analysis).

- Do dvou placebem kontrolovaných studií (n=3661) 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 %). Účinek 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, které vertebrální frakturu neprodělaly. 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 (National Health and Nutrition Examination Survey)) a ženy měly alespoň jeden další rizikový faktor. Ženy ≥ 80 let mohly být zařazeny na základě přítomnosti alespoň jednoho nonskeletálního rizikového faktoru pro frakturu proximálního konce stehenní kosti nebo v případě nízké hodnoty BMD v oblasti krčku femuru. Statisticky významného rozdílu v účinnosti risedronátu oproti placebo bylo dosaženo pouze v případě, že byla skupina užívající 2,5 mg a skupina užívající 5 mg vyvážená. 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 ≤ -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 proximálního femuru o 46 % oproti kontrolní skupině (výskyt fraktury proximálního konce stehenní kosti u skupin léčených natrium-risedronátem 2,5 mg a 5 mg byl 3,8 %, u placebo 7,4 %);
 - 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 s nízkým BMD krčku femuru, které vertebrální frakturu neprodělaly.
- 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.
- Rok po ukončení tříleté léčby natrium-risedronátem 5 mg denně došlo k rychlé reverzibilitě supresivního účinku natrium-risedronátu na kostní obrat.

- Bioptické vzorky kostí 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, neprokazují žádnou souvislost mezi léčbou a výskytem žaludečních, duodenálních nebo ezofageálních 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 dvoutelé, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii na 284 pacientech (natrium-risedronát 35 mg n=191). Všichni pacienti dostávali navíc kalcium a vitamin 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. 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 tříleté studii (randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované multicentrické studii s paralelními skupinami trvající jeden rok, následované dvoutelou otevřenou fází léčby) u pediatrických pacientů ve věku od 4 do 16 let s mírnou až středně závažnou osteogenesis imperfecta. V této studii pacienti s tělesnou hmotností 10 – 30 kg užívali 2,5 mg risedronátu denně a pacienti s tělesnou hmotností více než 30 kg užívali 5 mg risedronátu denně.

Po dokončení jednoleté randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované fáze studie byl ve skupině užívající risedronát ve srovnání se skupinou užívající placebo prokázán statisticky významný vzestup kostní denzity (BMD) v bederní páteři; nicméně ve skupině léčené risedronátem bylo zjištěno větší množství pacientů s nejméně 1 novou morfometrickou (identifikovanou pomocí RTG) vertebrální frakturou než ve skupině užívající placebo. Během jednoleté dvojité zaslepené periody bylo procentuální zastoupení pacientů, u nichž byla hlášena klinická fraktura, 30,9 % ve skupině léčené risedronátem a 49,0 % ve skupině užívající placebo. V otevřené fázi studie, kdy všichni pacienti užívali risedronát (měsíc 12 až měsíc 36), byly klinické fraktury hlášeny u 65,3 % pacientů původně randomizovaných do skupiny užívající placebo a u 52,9 % pacientů původně randomizovaných do skupiny léčené risedronátem. Celkové výsledky studie nepodporují dostatečně podávání natriumrisedronátu pediatrickým pacientům s mírnou až 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

Neexistují žádné důkazy 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 clearance způsobenou adsorpcí ke kosti. Renální clearance není závislá na koncentraci a vztah mezi renální clearance risedronátu 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.

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 (viz bod 4.5).

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 cesty dýchací 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 plodů léčených potkanů a hypokalcemie 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. Maternální toxicita zabraňuje testování vysokých dávek. Studie na genotoxicitu a kancerogenitu neprokázaly žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro:

mikrokrytalická celulóza
krospovidon
magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Potahová soustava Opadry AMB 88A230018 oranžová:

- polyvinylalkohol
- mastek
- oxid titaničitý (E 171)
- glycerol-monooktanodekanoát
- natrium – lauryl-sulfát

- žlutý oxid železitý (E 172)
- červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC/Al blistr, krabička

Velikost balení: 2, 4, 8, 12 potahovaných tablet.

Velikost balení:

2 potahované tablety (2 tablety v blistru, 1 blistr v krabičce)

4 potahované tablety (4 tablety v blistru, 1 blistr v krabičce)

8 potahovaných tablet (4 tablety v blistru, 2 blistry v krabičce)

12 potahovaných tablet (4 tablety v blistru, 3 blistry v krabičce))

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

87/483/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 11. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 17. 2. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 11. 2020