

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Norifaz 35 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 35 mg natriumrizedronátu (čo zodpovedá 32,5 mg kyseliny rizedronovej).

Pomocná látka so známym účinkom: 133,58 mg monohydrátu laktózy v tablete

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Okrúhle, vypuklé, svetlo oranžové obalené tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba osteoporózy u žien po menopauze, aby sa znížilo riziko zlomenín chrbtice. Liečba zistenej osteoporózy u žien po menopauze, aby sa znížilo riziko bedrových fraktúr (pozri časť 5.1).

Liečba osteoporózy u mužov s vysokým rizikom zlomenín (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie pre dospelých je jedna 35 mg tableta perorálne raz týždenne. Tableta sa má užiť vždy v ten istý deň týždňa.

Jedlo ovplyvňuje absorpciu natriumrizedronátu, preto majú pacienti na zaručenie primeranej absorpcie užívať Norifaz 35 mg:

- pred raňajkami: aspoň 30 minút pred prvým denným jedlom, užitím iného lieku alebo nápojom (s výnimkou čistej vody).

Pacienta je nutné upozorniť, že pokiaľ pripravok zabudne užiť, má tabletu Norifaz 35 mg užiť v deň, keď si spomenie. Ďalej má pacient pokračovať v užívaní jednej tablety raz týždenne v pôvodne určený deň. V jeden deň sa nesmie užiť dve tablety.

Tablety sa majú prehltnúť celé a nie cmúľať alebo žuvať. Norifaz 35 mg sa má užiť vo vzpriamenej polohe a zapiť pohárom čistej vody (>120 ml), aby sa tableta ľahšie dostala do žalúdka. 30 minút po užití tablety si pacient nemôže ľahnúť (pozri časť 4.4).

Ak denný príjem vápnika a vitamínu D nie je primeraný, má sa zvážiť ich suplementácia.

Optimálna dĺžka liečby osteoporózy pomocou bifosfonátov zatiaľ nebola stanovená. Preto u každého pacienta odporúčame pravidelne prehodnocovať potrebu ďalšej liečby s individuálnym prihliadnutím na priaznivé účinky a potenciálne riziká Norifaz 35 mg, najmä v prípade, ak liečba trvá viac ako 5 rokov.

Starší pacienti: úprava dávok nie je potrebná, keďže biologická dostupnosť, distribúcia a eliminácia u starších pacientov (>60 rokov) je podobná ako u mladších jedincov. Platí to aj pre veľmi starých pacientov, 75 rokov a viac, a pacientky po menopauze.

Renálna porucha: U pacientov s mierne až stredne závažným zhoršením renálnej funkcie nie je úprava dávkovania potrebná. U pacientov so závažným zhoršením renálnej funkcie (klírens kreatinínu <30ml/min) je užívanie natriumrizedronátu kontraindikované (pozri časti 4.3 a 5.2).

Pediatrická populácia

Nátriumrizedronát sa neodporúča u detí mladších ako 18 rokov kvôli nedostatočným údajom o účinnosti a bezpečnosti (pozri tiež časť 5.1).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na natriumrizedronát alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Hypokalcémia (pozri časť 4.4).

Gravidita a laktácia.

Závažne zhoršená funkcia obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Jedlo, nápoje (s výnimkou čistej vody) a lieky obsahujúce polyvalentné kationy (ako vápnik, horčík, železo a hliník) interferujú s absorpciou bisfosfonátov a nemajú sa užívať v tom istom čase ako Norifaz 35 mg (pozri časť 4.5). Na dosiahnutie požadovaného účinku je nevyhnutné dôsledne dodržiavať odporúčania pre dávkovanie (pozri časť 4.2).

Účinnosť bisfosfonátov v liečbe osteoporózy súvisí s nízkou minerálnou hustotou kostí a/alebo s najčastejším výskytom fraktúry.

Vysoký vek alebo samotné klinické rizikové faktory fraktúry nie sú dostatočnými dôvodmi na začatie liečby osteoporózy bisfosfonátmi.

Dôkazy podporujúce účinnosť bisfosfonátov vrátane natriumrizedronátu u veľmi starých pacientov (>80 rokov) sú obmedzené (pozri časť 5.1).

Bisfosfonáty sa spájajú s ezofagitídou, gastritídou, ulceráciami ezofágu a gastroduodenálnymi ulceráciami. Preto sa má s opatnosťou postupovať:

- u pacientov s anamnézou porúch ezofágu, ktoré spomaľujú pasáž alebo vyprázdňovanie, napr. zúženie alebo achalázia,
- u pacientov, ktorí nie sú schopní zostať vo vzpriamenej polohe aspoň 30 minút po užití tablety,
- ak sa natriumrizedronát podáva pacientom, ktorí majú aktívne problémy s ezofágom alebo horným gastrointestinálnym traktom (napr. známy Barrettov pažerák).

Lekár pri vystavení receptu má zdôrazniť dôležitosť presného použitia podľa návodu na dávkovanie a musí upozorniť na akékoľvek príznaky alebo symptómy eventualitych zmien na pažeráku. Okrem toho by mali byť pacienti poinformovaní o nutnosti rýchleho kontaktu s lekárom v prípade takých objavov ako ťažkosti pri prehĺtaní, bolesti pri prehĺtaní, bolesti za mostíkom alebo ak začne páliť záha.

Hypokalciémia sa má liečiť pred začiatkom liečby Norifazom 35 mg. Iné poruchy metabolizmu kostí a minerálov (t.j. paratyroidná dysfunkcia, hypovitaminóza D) sa majú liečiť v čase začatia liečby Norifazom 35 mg.

U pacientov s karcinómom, ktorí boli v liečebnom režime zahŕňajúcom primárne intravenózne podávané bisfosfonáty sa zaznamenala osteonekróza čeľuste, ktorá sa vo všeobecnosti spája s extrakciou zuba a/alebo s lokálnou infekciou (vrátane osteomyelitídy). Veľa z týchto pacientov dostávalo taktiež chemoterapiu a bolo liečených kortikoidmi. Osteonekróza čeľuste sa taktiež zaznamenala u pacientov s osteoporózou, ktorí užívali bisfosfonáty perorálne.

Pred liečbou bisfosfonátmi u pacientov so súbežnými rizikovými faktormi (napr. karcinóm, chemoterapia, rádioterapia, kortikosteroidy, zlá ústna hygiena) sa musí zvážiť zubné vyšetrenie s príslušnou preventívnou stomatológiou.

Počas liečby sa títo pacienti, ak je to možné, musia vyhýbať invazívnym dentálnym zásahom. U pacientov, u ktorých sa objaví osteonekróza čeľuste počas liečby bisfosfonátmi, môže dentálny zákrok zhoršiť stav. Pokiaľ ide o pacientov, kde sa vyžaduje dentálny zásah, nie sú k dispozícii žiadne údaje preukazujúce, že prerušenie liečby bisfosfonátmi znižuje riziko osteonekrózy čeľuste.

Klinický posudok musí urobiť ošetrojúci lekár pre každého pacienta zvlášť na základe individuálneho posúdenia pomeru benefit/risk.

Atypické zlomeniny stehennej kosti

V súvislosti s liečbou bifosfonátmi boli hlásené atypické subtrochanterické a diafyzálne zlomeniny stehennej kosti, najmä u pacientov, ktorí sa dlhodobo liečia na osteoporózu. Tieto priečne alebo mierne zošíknené zlomeniny sa môžu objaviť na akomkoľvek mieste stehennej kosti v rozmedzí od menšieho trochantera po suprakondylickú časť kosti. Tieto zlomeniny môžu vzniknúť po vystavení minimálnej traumatickej záťaži alebo dokonca bez traumatickej záťaže. Niektorí pacienti uvádzajú bolesť v stehne alebo slabínach, veľmi často spojenú so stresovými zlomeninami diagnostikovanými pomocou rôznych zobrazovacích metód, ku ktorým dochádza týždne ba dokonca mesiace pred vznikom úplnej zlomeniny stehennej kosti. Zlomeniny bývajú často obojstranné, preto je nutné u pacientov so zlomeninou diafýzy stehennej kosti, ktorí užívajú bifosfonáty, vyšetriť aj druhú stehennú kosť. Tiež bolo veľmi často hlásené zlé hojenie týchto zlomenín. Preto sa odporúča zvážiť prerušenie liečby bifosfonátmi u pacientov s podozrením na atypickú zlomeninu stehennej kosti, a to až do vyšetrenia pacienta a zhodnotenia jeho stavu, samozrejme s prihliadnutím na individuálne hodnotenie prínosov a rizík liečby.

Počas liečby bifosfonátmi je pacientov nutné poučiť, aby hlásili akúkoľvek bolesť v stehne, bedrách alebo slabínach. Každý pacient s týmito príznakmi by mal podstúpiť vyšetrenie, aby sa potvrdilo resp. vylúčilo, či u neho nedošlo k neúplnej zlomenine stehennej kosti.

Pri používaní bisfosfonátov bola hlásená osteonekróza vonkajšieho zvukovodu, najmä v súvislosti s dlhodobou liečbou. K možným rizikovým faktorom osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu patrí používanie steroidov a chemoterapia a/alebo miestne rizikové faktory, ako je infekcia alebo trauma. Možnosť osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu treba zvážiť u pacientov užívajúcich bisfosfonáty, ktorí majú ušné symptómy vrátane chronických ušných infekcií.

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsuly, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie týkajúce sa interakcie natriumrizedronátu s inými liekmi, avšak počas klinického skúšania sa žiadne klinicky závažné interakcie s inými liekmi nezistili.

V III. fáze skúšania liečby osteoporózy nátriumrizedronátom podávaným denne, užívalo 33% pacientiek kyselinu acetylsalicylovú a 45% pacientiek – nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) . V III. fáze skúšania liečby nátriumrizedronátom podávaným raz týždenne, užívalo 57% pacientiek ov veku po menopauze, kyselinu acetylsalicylovú a NSAID-40%. V skupine pacientov pravidelne užívajúcich kyselinu acetylsalicylovú alebo NSAID (3 a viac dní do týždňa) bol výskyt nežiaducich účinkov v hornej časti gastrointestinálneho traktu u pacientov liečených nátriumrizedronátom podobný ako u kontrolnej skupiny pacientov.

Podľa potreby sa môže nátriumrizedronát podávať súbežne so suplementáciou estrogénov (platí len pre ženy).

Súčasné užívanie liekov obsahujúcich polyvalentné katióny (napr. kalcium, magnézium, železo a hliník) interferujú s absorpciou Norifazu 35 mg (pozri časť 4.4).

Nátriumrizedronát sa systémovo nemetabolizuje, neindukuje enzýmy cytochrómu P450 a má nízku väzbovosť na bielkoviny.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití nátriumrizedronátu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Laktácia

Štúdie na zvieratách preukázali, že malé množstvo nátriumrizedronátu prechádza do materského mlieka.

Norifaz 35 mg sa počas gravidity ani počas dojčenia nesmie užívať.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Norifaz 35 mg nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Používanie nátriumrizedronátu sa skúmalo v klinických štúdiách fázy III, do ktorých bolo zahrnutých viac ako 15 000 pacientov. Väčšina nežiaducich účinkov, ktoré sa pozorovali v klinických štúdiách, bola miernej až strednej závažnosti a obvykle si nevyžadovala ukončenie liečby.

Nežiaduce skúsenosti, ktoré boli hlásené v klinických štúdiách fázy III, kde boli zaradené ženy po menopauze s osteoporózou liečené po dobu 36 mesiacov nátriumrizedronátom 5 mg/deň (n=5020) alebo placebom (n=5048), a ktoré sa hodnotili ako možno alebo pravdepodobne súvisiace s nátriumrizedronátom, sú uvedené nižšie a zaradené sú podľa týchto kritérií (v zátvorkách je uvedený výskyt v porovnaní s placebom): veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$; $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

Poruchy nervového systému:

Časté: bolesť hlavy (1,8% oproti 1,4%)

Poruchy oka:

Menej časté: iritída*

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Časté: zápcha (5,0% oproti 4,8%), dyspepsia (4,5% oproti 4,1%), nauzea (4,3% oproti 4,0%), abdominálna bolesť (3,5% oproti 3,3%), hnačka (3,0% oproti 2,7%)

Menej časté: gastritída (0,9% oproti 0,7%), ezofagitída (0,9% oproti 0,9%), dysfágia (0,4% oproti 0,2%), duodenitída (0,2% oproti 0,1%), ezofagový vred (0,2% oproti 0,2%)

Zriedkavé: glositída (<0,1% oproti 0,1%), zúženie pažeráka (<0,1% oproti 0,0%)

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Časté: bolesť kostrového svalstva (2,1% oproti 1,9%)

Diagnostické vyšetrenia (hepatobiliárne):

Zriedkavé: abnormálne výsledky pečeňových testov*

* žiadny relevantný výskyt v štúdiách osteoporózy fázy III; frekvencia vychádza z nežiaducich udalostí/laboratórnych/opakovaných výsledkov v skorších klinických štúdiách.

V jednoročnej, dvojito zaslepanej, multicentrickej štúdií, ktorá porovnávala natriumrizedronát 5 mg denne (n=480) a natriumrizedronát 35 mg týždenne (n=485) u žien s osteoporózou po menopauze, boli profily celkovej bezpečnosti a znášateľnosti podobné. Ďalej boli hlásené tieto nežiaduce skúsenosti, ktoré boli pravdepodobne súvisiace s liekom, výskyt bol vyšší v skupine pacientov s natriumrizedronátom 35 mg v porovnaní so skupinou pacientov s natriumrizedronátom 5 mg): gastrointestinálne poruchy (1,6% oproti 1,0%) a bolesť (1,2% oproti 0,8%).

V dvojročnej štúdií, do ktorej boli zaradení muži s osteoporózou, bola celková bezpečnosť a znášateľnosť v skupine s liekom podobná ako v skupine s placebo. Nežiaduce skúsenosti boli konzistentné s tými, ktoré sa predtým pozorovali u žien.

Laboratórne nálezy:

U niektorých pacientov sa pozoroval skorý, prechodný, asymptomatický a mierny pokles sérového vápnika a fosfátu.

Počas postmarketingového používania sa navyše zaznamenali nasledujúce nežiaduce účinky (frekvencia výskytu neznáma):

Poruchy oka:

Iritída, uveitída.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

osteonekróza čeluste

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Hypersenzitivita a kožné reakcie vrátane angioedému, generalizovanej vyrážky, žihľavka a bulózných kožných reakcií, niekedy závažných vrátane ojedinelých hlásení Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy a leukocytoklastická vaskulitída.
vypadávanie vlasov

Poruchy imunitného systému:

anafylaktická reakcia

Poruchy pečene a žlčových ciest

ťažké ochorenia pečene. Vo väčšine hlásených prípadov boli pacienti liečení aj inými liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú ochorenia pečene.

Veľmi zriedkavé: Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov).

Počas postmarketingového používania lieku boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky (so zriedkavým výskytom):
Atypické subtrochanterické a diafyzálne zlomeniny stehennej kosti (nežiaduca reakcia na bifosfonáty).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

O liečbe predávkovania natriumrizedronátom nie sú dostupné žiadne informácie.

Po veľkom predávkovaní možno očakávať pokles vápnika v sére. U niektorých týchto pacientov sa taktiež môžu prejaviť znaky a príznaky hypokalcémie.

Na zníženie absorpcie natriumrizedronátu sa má podávať mlieko alebo antacidá obsahujúce horčík, vápnik alebo hliník, ktoré zneutralizujú žalúdočnú kyselinu. Pri veľkom predávkovaní možno zvážiť výplach žalúdka na odstránenie neabsorbovaného natriumrizedronátu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: bisfosfonáty, ATC kód: M05BA07

Nátriumrizedronát je pyridinylbisfosfonát, ktorý sa viaže na kostný hydroxyapatit a inhibuje osteoklastickú resorpciu kostí. Osteoblastová aktivita a kostná mineralizácia sú zachované, zatiaľ čo kostný obrat sa zníži. Predklinické skúšanie ukázalo silný antiosteoklastický a antiresorpčný účinok natriumrizedronátu a nárast kostnej hmoty a biomechanickej skeletálnej sily v závislosti od dávky. Počas farmakodynamického a klinického skúšania sa potvrdil účinok natriumrizedronátu meraním biochemických markerov kostného obratu. V štúdiách, do ktorých boli zaradené ženy po menopauze, poklesy biochemických markerov kostného obratu sa pozorovali v priebehu 1 mesiaca a dosahovali maximum o 3-6 mesiacov. Poklesy biochemických markerov kostného obratu pri dennom užívaní dávky 5 mg a dávky 35 mg podávanej týždenne boli po 12 mesiacoch liečenia podobné. V štúdií, do ktorej boli zaradení muži s osteoporózou, sa pozoroval pokles biochemických markerov kostného obratu v najskoršom časovom bode 3 mesiace a ďalej kontinuálne 24 mesiacov.

Liečba postmenopauzálnej osteoporózy:

S osteoporózou po menopauze sa spája množstvo rizikových faktorov vrátane nízkej kostnej hmoty, nízkej kostnej minerálnej hustoty, skorej menopauzy, fajčenia a osteoporózy v rodinnej anamnéze. Klinický následok osteoporózy je fraktúra. Riziko fraktúry sa zvyšuje s počtom rizikových faktorov.

V jednoročnej, dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdií, ktorej sa zúčastnili ženy s osteoporózou po menopauze sa zistilo, že podávanie dávky 35 mg (n=485) (raz týždenne) malo na priemernú zmenu BMD v lumbálnej chrbtici ekvivalentný účinok ako denné podávanie dávky 5 mg (n=480).

V klinickom programe, ktorý sledoval účinok natriumrizedronátu podávaného raz denne na riziko bedrových a vertebrálnych fraktúr, boli ženy v období krátko po menopauze a dlhodobo po menopauze, so zlomeninou a bez nej. Boli sledované denné dávky 2,5 mg a 5 mg a všetky skupiny, vrátane kontrolných skupín, užívali kalcium a vitamín D (ak boli nízke počiatkové hladiny). Absolútne a relatívne riziko nových vertebrálnych a bedrových fraktúr bolo určené analýzou „prvej udalosti“.

- Uskutočnili sa dve placebom kontrolované štúdie (n=3661) so ženami po menopauze s vertebrálnou fraktúrou na začiatku, ktoré boli mladšie ako 85 rokov. Denné dávky 5 mg

nátriumrizedronátu podávané počas troch rokov zmenšili riziko nových vertebrálnych fraktúr v porovnaní s kontrolnou skupinou. U žien, ktoré mali najmenej dve alebo jednu vertebrálnu fraktúru sa znížilo relatívne riziko o 49% alebo o 41% (výskyt nových vertebrálnych fraktúr u žien liečených nátriumrizedronátom o 18,1% alebo 11,3% a u žien užívajúcich placebo o 29,0% alebo 16,3%). Účinok liečby bol zreteľný už koncom prvého roka liečby. Úžitok sa prejavil aj u žien s viacnásobnými zlomeninami na začiatku. 5 mg dávky nátriumrizedronátu denne taktiež obmedzili ročnú stratu výšky v porovnaní s kontrolovanou skupinou.

- V ďalších dvoch placebom kontrolovaných štúdiách sa zúčastnili ženy po menopauze nad 70 rokov s vertebrálnou fraktúrou alebo bez nej na začiatku. Do skúšok boli zaradené 70 – 79 ročné ženy, ktorých súčiniteľ minerálnej hustoty v krčku stehrovej kosti BMD T- skóre < -3 SD (rozpätie udané výrobcom; t.j. -2,5 SD použitím NHANES III * táto hodnota odpovedá -2,5 v prepočtu na hodnotu štandardnej odchýlky) a s najmenej jedným ďalším rizikovým faktorom. Ženy 80 ročné a staršie boli zaradené na základe najmenej jedného neskeletárneho rizikového faktora bedrovej fraktúry alebo na základe nízkej minerálnej kostnej hustoty v krčku stehrovej kosti. Štatisticky významná účinnosť nátriumrizedronátu v porovnaní s placebom sa dosiahla iba zlúčením oboch liečených skupín s 2,5 mg a 5 mg. Nasledujúce výsledky sú založené iba na dodatočnej analýze *a-posteriori* podskupín vytvorených na základe klinických skúseností a súčasnej definície osteoporózy:
 - v podskupine pacientiek, ktoré mali súčiniteľ minerálnej hustoty v krčku stehrovej kosti BMD T - skóre < -2,5SD v prepočtu na hodnotu štandardnej odchýlky (podľa noriem NHANES III) a najmenej jednu vertebrálnu fraktúru na začiatku, sa podávaním nátriumrizedronátu po dobu 3 rokov znížilo riziko bedrových fraktúr o 46% v porovnaní s kontrolnou skupinou (výskyt bedrových fraktúr v kombinovanej skupine s 2,5 a 5 mg nátriumrizedronátu bol 3,8%, v skupine užívajúcej placebo 7,4%);
 - výsledky naznačujú, že u veľmi starých žien (>80 rokov) môže byť táto ochrana znížená. Je to pravdepodobne z dôvodu, že s narastajúcim vekom stúpa dôležitosť neskeletárnych faktorov vedúcich ku zlomenine bedra. Údaje analyzované ako sekundárne ukazovatele v týchto štúdiách naznačujú pokles rizika nových vertebrálnych fraktúr u pacientov s nízkou hodnotou súčiniteľa minerálnej hustoty BMD v krčku stehrovej kosti bez vertebrálnej fraktúry, ako aj u pacientov s nízkou hodnotou BMD v krčku stehrovej kosti s vertebrálnou fraktúrou alebo bez nej.
- Denné dávky 5 mg nátriumrizedronátu podávané počas troch rokov zvýšili minerálnu hustotu kostí (BMD) voči kontrolnej skupine v oblasti lumbálnej chrbtice, krčku stehennej kosti, trochanteru a zápästia a udržiavali hustotu kostí v strednej časti vretennej kosti.
- V jednoročnom sledovaní po ukončení trojročnej liečby dennou dávkou 5 mg nátriumrizedronátu sa pozorovala rýchla reverzibilita tlmivého účinku nátriumrizedronátu na rýchlosť kostného obratu.
- Vzorky biopsie kostí žien po menopauze liečených dennými dávkami 5 mg nátriumrizedronátu počas dvoch až troch rokov preukázali očakávaný mierny pokles kostného obratu. Kostí tvorené počas liečby nátriumrizedronátom mali normálnu lamelárnu štruktúru a mineralizáciu. Znížený výskyt fraktúr vo vertebrálnej oblasti súvisiacich s osteoporózou u žien spolu s uvádzanými výsledkami svedčia o neškodnom pôsobení liečby na kvalitu kosti.
- Endoskopické nálezy u časti pacientov s miernymi až závažnými gastrointestinálnymi ťažkosťami nepreukázali v skupine pacientov liečených nátriumrizedronátom ani v skupine kontrolných pacientov žiadny výskyt indukovaných žalúdočných, dvanástnikových alebo pažerákových vredov, hoci v skupine pacientov liečených nátriumrizedronátom sa nezvyčajne pozoroval zápal dvanástnika.

Liečba osteoporózy u mužov:

Účinnosť 35 mg natriumrizedronátu raz za týždeň sa dokázala u mužov s osteoporózou (vekový rozsah 36 až 84 rokov) v dvojročnej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií, do ktorej bolo zaradených 284 pacientov (natriumrizedronát 35 mg n = 191). Všetci pacienti dostávali suplementárnu liečbu kalciom a vitamínom D.

Nárast súčiniteľa minerálnej hustoty BMD sa pozoroval hneď po uplynutí 6 mesiacov od začatia liečby natriumrizedronátom. Natriumrizedronát 35 mg raz za týždeň spôsobil stredný nárast súčiniteľa minerálnej hustoty BMD v lumbálnej časti chrbtice, krčku stehennej kosti, trochantri a celkovo v bedrovej časti po dvoch rokoch liečby v porovnaní s placebom. Účinnosť proti zlomeninám v tejto štúdií preukázaná nebola.

Kostný účinok (nárast súčiniteľa minerálnej hustoty BMD a pokles biochemických markerov kostného obratu BTM) natriumrizedronátu u mužov a žien je podobný.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť natriumrizedronátu bola skúmaná v 3-ročnej štúdií (randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, multicentrickej štúdií s paralelnými skupinami trvajúcej jeden rok, po ktorej nasledovali 2 roky otvorenej liečby) u pediatrických pacientov vo veku od 4 do 16 rokov s miernou až stredne ťažkou osteogenesis imperfecta. V tejto štúdií pacienti s hmotnosťou 10–30 kg dostávali rizedronát v dávke 2,5 mg denne a pacienti s hmotnosťou nad 30 kg dostávali rizedronát v dávke 5 mg denne.

Po dokončení jednoročnej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej fázy sa preukázalo štatisticky významné zvýšenie hustoty minerálov v kosti (BMD) driekovej chrbtice v skupine užívajúcej natriumrizedronát v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo. V skupine užívajúcej natriumrizedronát v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo sa však zistil vyšší počet pacientov s najmenej 1 novou morfometrickou zlomeninou stavca (zistenou röntgenom). Počas jednoročného dvojito zaslepeného obdobia percento pacientov, ktorí uviedli klinické fraktúry predstavovalo 30,9 % v skupine užívajúcej natriumrizedronát a 49,0 % v skupine užívajúcej placebo.

V otvorenom období, keď všetci pacienti dostávali natriumrizedronát (12. až 36. mesiac), uvádzalo klinické fraktúry 65,3 % pacientov, ktorí boli pôvodne randomizovaní do skupiny užívajúcej placebo, a 52,9 % pacientov, ktorí boli pôvodne randomizovaní do skupiny užívajúcej natriumrizedronát. Výsledky celkovo nie sú dostatočné na podporu používania natriumrizedronátu u pediatrických pacientov s miernou až stredne ťažkou osteogenesis imperfecta.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnych dávkach je absorpcia pomerne rýchla ($t_{max} \cong 1$ hodina) a nezávisí od dávky v skúmanom rozsahu (v štúdií s jednou dávkou 2,5 až 30 mg; v štúdiách s viacerými dávkami 2,5 až 5 mg denne až do dávky 50 mg týždenne). Priemerná perorálna biologická dostupnosť tablety je 0,63% a pri podaní natriumrizedronátu spolu s jedlom sa znižuje. Biologická dostupnosť u mužov a žien je podobná.

Distribúcia

U ľudí je priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave 6,3 l/kg. Väzba na bielkoviny plazmy je asi 24%.

Metabolizmus

Neexistuje žiadny dôkaz o systémovom metabolizme natriumrizedronátu.

Eliminácia

Približne polovica absorbovanej dávky sa vylúči močom v priebehu 24 hodín a 85% intravenózne dávky sa vylúči močom po 28 dňoch. Priemerný renálny klírens je 105 ml/min a celkový priemerný klírens je 122 ml/min, rozdiel pravdepodobne spôsobuje adsorpcia na kosti. Renálny klírens nezávisí

od koncentrácie a medzi ním a klírensom kreatinínu existuje lineárny vzťah. Neabsorbovaný natriumrizedronát sa bez zmeny vylúči v stolici. Po perorálnom podaní časový profil koncentrácie preukázal tri fázy eliminácie s terminálnym polčasom 480 hodín.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší pacienti: úprava dávok nie je potrebná.

Pacienti užívajúci kyselinu acetylsalicylovú/NSAID: medzi pacientami, ktorí pravidelne užívajú kyselinu acetylsalicylovú alebo NSAID (3 alebo viacej dní za týždeň), sa vyskytovali nežiaduce účinky v hornej časti gastrointestinálneho traktu u pacientov liečených natriumrizedronátom s podobnou frekvenciou ako u kontrolovaných pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U potkanov a psov sa toxikologickými štúdiami zistili toxické účinky natriumrizedronátu na pečeň v závislosti od dávok, najmä zvýšenie hladiny enzýmov s histologickými zmenami u potkanov. Klinický význam týchto pozorovaní nie je známy. Testikulárna toxicita sa vyskytla u potkanov a psov pri expozíciách, ktoré sa považujú za vyššie ako terapeutická expozícia u ľudí. Výskyt podráždení horných dýchacích ciest závislých od dávky boli často hlásené u hlodavcov. Podobné účinky boli pozorované aj u ostatných bisfosfonátov. Účinky na dolné dýchacie cesty boli tiež pozorované v dlhodobých štúdiách u hlodavcov, ale klinický význam týchto nálezov nie je jasný. V štúdiách reprodukčnej toxicity sa zistili pri expozíciách blízkyh klinickým expozíciám zmeny osifikácie hrudnej kosti a/alebo lebky plodu liečených potkanov a u gravidných samíc hypokalciémia a mortalita pri pôrode. Nie sú žiadne dôkazy o teratogenéze pri 3,2 mg/kg/deň u potkanov a 10 mg/kg/deň u králikov, hoci údaje boli získané len z malého počtu králikov. Testovaniu vyšších dávok predchádzala materská toxicita. Štúdie genotoxicity a karcinogenity nepreukázali žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

monohydrát laktózy,
mikrokryštalická celulóza,
krospovidón,
stearát horečnatý.

Filmová vrstva:

žltý oxid železitý (E 172),
červený oxid železitý (E 172),
hypromelóza,
hydroxypropylcelulóza
koloidný oxid kremičitý bezvodý,
oxid titaničitý (E 171),
makrogol 400,
makrogol 8000.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre z PVC/PVdC fólie / Al fólie v papierovej skladačke.
Blistre v jednotlivých baleniach obsahujú 2, 4, alebo 12 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

87/0657/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. január 2009
Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. august 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2021