

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

MELENOR 35 mg

filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 35 mg rizedronátu sodného (čo zodpovedá 32,5 mg kyseliny rizedrónovej).

Pomocné látky so známym účinkom: laktóza

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 143,6 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Svetlo oranžové, okrúhle, filmom obalené tablety s priemerom 9,1 mm, s označením „J“ na jednej strane a s označením „35“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba osteoporózy u žien po menopauze, aby sa znížilo riziko vertebrálnych fraktúr.

Liečba potvrdenej osteoporózy u žien po menopauze, aby sa znížilo riziko fraktúr bedrového kĺbu (pozri časť 5.1).

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka u dospelých je 1 tableta 35 mg perorálne raz za týždeň. Tablety sa majú užívať každý týždeň v rovnaký deň.

Spôsob podávania

Absorpcia rizedronátu sodného je ovplyvnená jedlom, pre zabezpečenie adekvátnej absorpcie majú pacienti užívať MELENOR 35 mg:

- pred raňajkami: najmenej 30 minút pred prvým denným jedlom, iným liekom alebo nápojom (iným než čistá voda)

Pacienti majú byť informovaní, že pokiaľ vynechajú dávku, majú si vziať jednu tabletu MELENOR 35 mg v deň, kedy si spomenú, a potom sa majú vrátiť k užívaniu jednej tablety týždenne v deň, kedy ju normálne užívajú. Počas jedného dňa sa nesmú užiť dve tablety.

Tableta sa musí prehltnúť celá a nesmie sa cmúľať alebo žuvať. MELENOR 35 mg sa má užiť vo vzpriamenej polohe a zapíť pohárom čistej vody (≥ 120 ml), aby sa tableta ľahšie dostala do žalúdka. 30 minút po užití tablety si pacienti nemajú ľahnúť (pozri časť 4.4).

Optimálna dĺžka liečby osteoporózy bisfosfonátmi nebola stanovená. Potreba pokračovať v liečbe sa má u jednotlivých pacientov pravidelne prehodnocovať na základe prínosov a možných rizík rizedronátu, najmä po 5 alebo viacerých rokoch užívania.

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

Osobitné populácie

Starší pacienti

Úprava dávkovania nie je potrebná, keďže biologická dostupnosť, distribúcia a eliminácia u starších pacientov (nad 60 rokov) boli podobné ako u mladších jedincov. To isté platí aj pre veľmi staré pacientky (75 rokov a viac) po menopauze.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je úprava dávkovania potrebná. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je užívanie rizedronátu sodného kontraindikované (pozri časti 4.3 a 5.2).

Pediatrická populácia

Používanie rizedronátu sodného sa neodporúča u detí vo veku do 18 rokov pre nedostatočné údaje o bezpečnosti a účinnosti (pozri časť 5.1).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Hypokalcémia (pozri časť 4.4).
- Gravidita a laktácia.
- Závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Jedlo, nápoje (s výnimkou čistej vody) a lieky obsahujúce polyvalentné katióny (ako vápnik, horčík, železo a hliník) interferujú s absorpciou bisfosfonátov a nemajú sa užívať v tom istom čase ako rizedronát sodný (pozri časť 4.5). Na dosiahnutie požadovanej účinnosti je nevyhnutné striktne dodržiavať odporúčania pre dávkovanie (pozri časť 4.2).

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

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

Dôkazy podporujúce účinnosť bisfosfonátov vrátane rizedronátu 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 postupovať s opatrnosťou:

- u pacientov s anamnézou porúch ezofágu, ktoré spomaľujú pasáž ezofágom alebo jeho vyprázdňovanie, napr. zúženie alebo achalázia
- u pacientov, ktorí nie sú schopní zostať vo vzpriamenej polohe aspoň 30 minút po užití tablety
- ak sa rizedronát podáva pacientom, ktorí majú aktívne problémy s ezofágom alebo horným gastrointestinálnym traktom, alebo takéto problémy mali v nedávnej minulosti (vrátane známeho Barrettovho ezofágu).

Lekári majú takýmto pacientom zdôrazniť, aké je dôležité venovať pozornosť návodu na dávkovanie a ostražito sledovať akékoľvek prejavy a príznaky novej reakcie ezofágu. Pacienti musia byť informovaní, aby včas lekára upozornili v prípade, ak pocítia príznaky podráždenia ezofágu ako je dysfágia, bolesť pri prehĺtaní, retrosternálna bolesť alebo pálenie záhy, ktorá sa zhoršila alebo ktorú predtým nemali.

Hypokalcémia sa má liečiť pred začiatkom liečby liekom MELENOR 35 mg. Iné poruchy metabolizmu kostí a minerálov (t.j. paratyroidná dysfunkcia, hypovitaminóza D) sa majú liečiť v čase začatia liečby liekom MELENOR 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 kortikosteroidmi. 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 naznačujúce, či prerušenie liečby bisfosfonátmi znižuje riziko osteonekrózy čeľuste.

Ošetrojúci lekár má viesť liečbu na základe individuálneho posúdenia klinického stavu pacienta a pomeru prínosu a rizika liečby.

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.

Atypické zlomeniny stehennej kosti

Pri liečbe bisfosfonátmi boli hlásené atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti, predovšetkým u pacientov, ktorí sa dlhodobo liečili na osteoporózu. Tieto priečne alebo krátke šikmé zlomeniny môžu vzniknúť kdekoľvek pozdĺž stehennej kosti, tesne pod malým trochanterom až tesne nad suprakondylickou časťou. K týmto zlomeninám dochádza po minimálnej alebo žiadnej traume a u niektorých pacientov sa niekoľko týždňov až mesiacov pred vznikom úplnej zlomeniny stehennej kosti vyskytne bolesť v stehne alebo slabine, pri zobrazovacom vyšetrení často spojená s charakteristikami únavovej zlomeniny. Zlomeniny sú často bilaterálne, preto sa má u pacientov liečených bisfosfonátmi,

ktorí utrpeli zlomeninu stehennej kosti, vyšetriť aj kontralaterálna stehenná kosť. Hlásené bolo tiež nedostatočné hojenie týchto zlomenín. U pacientov s podozrením na atypickú zlomeninu stehennej kosti sa má na základe individuálneho zhodnotenia prínosu a rizika pre pacienta zvážiť prerušenie liečby bisfosfonátmi až do ohodnotenia stavu pacienta.

Počas liečby bisfosfonátmi treba pacientov poučiť, aby hlásili akúkoľvek bolesť v stehne, bedre alebo slabine a každého pacienta s takýmito príznakmi je potrebné vyšetriť na prítomnosť neúplnej zlomeniny stehennej kosti.

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. 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 jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Súbežné užívanie liekov obsahujúcich polyvalentné kationy (napr. kalcium, magnézium, železo a hliník) interferujú s absorpciou rizedronátu sodného (pozri časť 4.4).

Rizedronát sodný sa systémovo nemetabolizuje, neindukuje enzýmy cytochrómu P450 a má nízku väzbovosť na bielkoviny

V III. fáze skúšania liečby osteoporózy rizedronátom sodným podávaným denne, užívalo 33 % pacientov kyselinu acetylsalicylovú a 45 % NSAID. V III. fáze skúšania liečby rizedronátom sodným podávaným raz týždenne u žien po menopauze, užívalo 57 % pacientov kyselinu acetylsalicylovú a 40 % NSAID. U pacientov pravidelne užívajúcich kyselinu acetylsalicylovú alebo NSAID (3 alebo viac dní v týždni) bol výskyt nežiaducich udalostí hornej časti gastrointestinálneho traktu u pacientov liečených rizedronátom sodným podobný ako u kontrolných pacientov.

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití rizedronátu sodného u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko pre ľudí. Štúdie na zvieratách preukázali, že malé množstvo rizedronátu sodného prechádza do materského mlieka.

Rizedronát sodný sa počas gravidity ani počas dojčenia nesmie užívať.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

MELENOR nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

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

Nežiaduce skúsenosti, ktoré boli hlásené v klinických skúšaníach fázy III, kde boli zaradené ženy po menopauze s osteoporózou liečené po dobu 36 mesiacov rizedronátom sodným 5 mg/deň (n=5 020) alebo placebom (n=5 048), a ktoré sa hodnotili ako možno alebo pravdepodobne súvisiace s rizedronátom sodným, 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 ($\geq 1/10 000$; $< 1/1000$); 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 %), ezofágový 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: muskuloskeletálna bolesť (2,1 % vs. 1,9 %)

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Zriedkavé: abnormálne výsledky testov funkcie pečene *

* Žiadny relevantný výskyt v štúdiách osteoporózy fázy III., frekvencia vychádza z nežiaducich udalostí, laboratórnych výsledkov a opakovaných nálezov (pri opakovanom nasadení lieku, rechallenge) z predchádzajúcich klinických skúšaní.

V jednoročnej, dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdií, porovnávajúcej rizedronát sodný 5 mg podávaný raz denne (n=480) a rizedronát sodný 35 mg podávaný raz týždenne (n=485) ženám po menopauze s osteoporózou, boli celková bezpečnosť a tolerančné profily podobné. Boli hlásené nasledujúce ďalšie nežiaduce skúsenosti, ktoré sa podľa skúšajúcich dajú považovať za možno alebo pravdepodobne súvisiace s liečivom (výskyt vyšší v skupine s rizedronátom sodným 35 mg ako v skupine s rizedronátom sodným 5 mg): gastrointestinálne poruchy (1,6 % vs. 1,0 %) a bolesť (1,2 % vs. 0,8 %).

V dvojročnej štúdií u mužov s osteoporózou boli celková bezpečnosť a tolerančné profily v liečenej skupine a v skupine dostávajúcej placebo podobné. Nežiaduce skúsenosti sa zhodovali s tými, ktoré boli predtým pozorované u žien.

Laboratórne nálezy

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

Po uvedení lieku na trh sa dodatočne zaznamenali nasledujúce nežiaduce účinky (neznáma frekvencia):

Poruchy imunitného systému
anafylaktická reakcia

Poruchy oka
iritída, uveitída

Poruchy kože a podkožného tkaniva
hypersenzitivita a kožné reakcie vrátane angioedému, generalizovanej vyrážky, žihľavky a bulózných kožných reakcií, a leukocytoklastickej vaskulitídy, niekedy závažné vrátane jednotlivých hlásení výskytu Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy, vypadávanie vlasov.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva
osteonekróza čeľuste

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.

Po uvedení lieku na trh boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky:

Zriedkavé: Atypické subtrochanterické a diafyzárne zlomeniny stehennej kosti (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov).

Veľmi zriedkavé: osteonekróza vonkajšieho zvukovodu (nežiaduca reakcia triedy bisfosfonátov)

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 rizedronátom sodným nie sú dostupné žiadne špecifické informácie.

Po značnom predávkovaní možno očakávať pokles vápnika v sére. U niektorých týchto pacientov sa taktiež môžu prejaviť prejavy a príznaky hypokalciémie.

Na naviazanie rizedronátu a zníženie absorpcie rizedronátu sodného sa má podávať mlieko alebo antacidá obsahujúce horčík, vápnik alebo hliník. Pri značnom predávkovaní možno zvážiť výplach žalúdka na odstránenie neabsorbovaného rizedronátu sodného.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na liečbu ochorení kostí. Bisfosfonáty
ATC kód: M05BA07.

Mechanizmus účinku

Rizedronát sodný je pyridinylbisfosfonát, ktorý sa viaže na kostný hydroxyapatit a inhibuje osteoklastickú resorpciu kostí. Odbúravanie kosti je redukované, zatiaľ čo aktivita osteoblastov a mineralizácia kosti je zachovaná.

Farmakodynamické účinky

V predklinických štúdiách rizedronát sodný preukázal silnú antiosteoklastovú a anti-resorptívnu aktivitu, a v závislosti na dávke zvyšoval kostnú hmotu a biomechanickú pevnosť skeletu. Počas farmakodynamických a klinických štúdií sa potvrdil účinok rizedronátu sodného meraním biochemických markerov kostného obratu. V štúdiách u žien po menopauze sa pozorovalo zníženie hodnôt biochemických markerov kostného metabolizmu v priebehu 1. mesiaca a maximálne zníženia hodnôt sa dosiahli za 3 až 6 mesiacov. Zníženie hodnôt biochemických markerov kostného metabolizmu bolo v 12. mesiaci podobné pri rizedronáte sodnom 35 mg podávanom raz týždenne a rizedronáte sodnom 5 mg podávanom raz denne.

V štúdiách u mužov s osteoporózou boli znížené hodnoty biochemických markerov kostného obratu pozorované najskôr za 3 mesiace a zostali pozorovateľné počas 24 mesiacov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba postmenopauzálny osteoporózy

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

V jednoročnej, dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdiu, do ktorej boli zaradené ženy po menopauze s osteoporózou sa zistilo, že účinok na priemerné zmeny hodnôt BMD lumbálnej oblasti chrbtice je ekvivalentný pri užívaní rizedronátu sodného 35 mg podávanom raz týždenne (n=485) a pri užívaní rizedronátu sodného 5 mg podávanom raz denne (n=480). V klinických štúdiách rizedronátu sodného podávaného raz denne bol sledovaný účinok na riziko vzniku bedrových a vertebrálnych fraktúr. Do týchto štúdií boli zahrnuté ženy s ranou a pokročilou menopauzou, ktoré prekonal fraktúru pred zaradením do štúdie a ženy bez fraktúry pred zaradením do štúdie. Boli hodnotené denné dávky 2,5 mg a 5 mg a všetky skupiny, vrátane kontrolných skupín, dostávali kalcium a vitamín D (v prípade nízkych východiskových koncentrácií). Absolútne a relatívne riziko vzniku novej vertebrálnej a bedrovej fraktúry bolo odhadnuté použitím metódy zhodnotenia času do prvej udalosti.

- Uskutočnili sa dve placebom kontrolované štúdie (n=3 661) so ženami po menopauze s vertebrálnou fraktúrou na začiatku, ktoré boli mladšie ako 85 rokov. Denné dávky 5 mg rizedronátu sodného 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 % v tomto poradí (výskyt nových vertebrálnych fraktúr u žien liečených rizedronátom sodným o 18,1 % alebo 11,3 % a u žien užívajúcich placebo o 29,0 % alebo 16,3 %, v tomto poradí). Účinok liečby bol zreteľný koncom prvého roka liečby. Úžitok sa prejavil aj u žien s viacnásobnými zlomeninami na začiatku. 5 mg dávky rizedronátu sodného denne taktiež obmedzili ročnú stratu výšky v porovnaní s kontrolnou skupinou.
- V ďalších dvoch placebom kontrolovaných štúdiách sa zúčastnili ženy po menopauze nad 70 rokov s vertebrálnou fraktúrou alebo bez nej na začiatku štúdie. Ženy vo veku 70 – 79 rokov boli zahrnuté v prípade, že hodnoty minerálnej denzity kosti (ďalej BMD z ang. bone mineral density) vyjadrená pomocou T-skóre boli v oblasti krčka femuru < -3 SD (rozpätie udané výrobcom; t.j. -2,5 SD použitím NHANES III) a ženy mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor. Ženy staršie ako 80 ročné mohli byť zaradené na základe najmenej jedného neskeletárneho rizikového faktora bedrovej fraktúry

alebo na základe nízkej minerálnej kostnej hustoty v krčku stehrovej kosti. Štatisticky významná účinnosť rizedronátu sodného v porovnaní s placebom sa dosiahla iba zlúčením obidvoch liečených skupín s 2,5 mg a 5 mg. Nasledujúce výsledky sú založené iba na *aposteriori* analýze podskupín vytvorených na základe klinických skúseností a súčasnej definície osteoporózy:

- v podskupine pacientov, ktorí mali v krčku stehrovej kosti BMD T-skóre $< - 2,5SD$ (NHANES III) a najmenej jednu vertebrálnu fraktúru na začiatku, sa podávaním rizedronátu sodného 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 rizedronátu sodného bol 3,8 %, v skupine užívajúcej placebo 7,4 %);
 - výsledky naznačujú, že u veľmi starých žien (> 80 rokov) môže byť táto ochrana limitovanejšia. Je to pravdepodobne z dôvodu, že s narastajúcim vekom stúpa dôležitosť neskeletálnych faktorov vedúcich ku zlomenine bedier. Údaje analyzované ako sekundárne ukazovatele v týchto štúdiách naznačujú pokles rizika nových vertebrálnych fraktúr u pacientov s nízkou hodnotou BMD v krčku stehrovej kosti, ktoré pred zaradením do štúdie neprekonali vertebrálnu fraktúru, ako aj u pacientov s prekonanou vertebrálnou fraktúrou alebo bez nej.
- Denné dávky 5 mg rizedronátu sodného podávané počas troch rokov zvýšili minerálnu hustotu kostí (BMD) v porovnaní s kontrolnou skupinou v oblasti lumbálnej chrbtice, krčku stehrovej kosti, trochanteru a zápästia a udržiavali hustotu kostí v strednej časti vretennej kosti.
 - V jednoročnom sledovaní po ukončení trojročnej liečby dennou dávkou 5 mg rizedronátu sa pozorovala rýchla reverzibilita tlmivého účinku rizedronátu sodného na rýchlosť kostného obratu.
 - Vzorky biopsie kostí žien po menopauze liečených dennými dávkami 5 mg rizedronátu počas dvoch až troch rokov preukázali očakávaný mierny pokles kostného obratu. Kosti tvorené počas liečby rizedronátom sodným mali normálnu lamelárnu štruktúru a mineralizáciu. Tieto údaje spolu s zníženým výskytom fraktúr vo vertebrálnej oblasti súvisiacich s osteoporózou u žien nenaznačujú žiadne škodlivé pôsobenie liečby na kvalitu kosti.

Endoskopické nálezy u množstva pacientov s viacerými stredne závažnými až závažnými gastrointestinálnymi ťažkosťami nepreukázali v skupine pacientov liečených rizedronátom sodným ani v skupine kontrolných pacientov žiadny výskyt liečbou indukovaných žalúdočných, dvanástnikových alebo pažerákových vredov, hoci v skupine pacientov liečených rizedronátom sodným sa nezvyčajne pozoroval zápal dvanástnika.

Liečba osteoporózy u mužov

Rizedronát sodný 35 mg podávaný raz týždenne preukázal svoju účinnosť u mužov s osteoporózou (vo veku od 36 do 84 rokov) v dvojročnej, dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdiu na 284 pacientoch (rizedronát sodný 35 mg $n=191$). Všetci pacienti dostávali okrem toho kalcium a vitamín D.

Zvýšenie BMD bolo zaznamenané za 6 mesiacov následne po iniciácii liečby rizedronátom sodným. Rizedronát sodný 35 mg podávaný raz týždenne vyvolal priemerné zvýšenie BMD v lumbálnej časti chrbtice, krčku stehrovej kosti, trochanteri a celkovo v bedrovej časti v porovnaní s placebom po 2 rokoch liečby. V tejto štúdiu nebola preukázaná účinnosť z hľadiska nižšieho vzniku zlomenín. Účinok rizedronátu sodného na kosti (zvýšenie BMD a zníženie BMT) je podobný u mužov a u žien.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť rizedronátu bola skúmaná v 3 ročnej štúdií (v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej, multicentrickej štúdií s paralelnými skupinami jednoročného trvania nasledovaného 2 rokmi otvorenej liečby) u pediatrických pacientov vo veku od 4 do menej ako 16 rokov s miernou až stredne ťažkou *osteogenesis imperfecta*. V tejto štúdií pacienti s hmotnosťou vyššou než 30 kg užívali 5 mg rizedronátu denne. Po ukončení jednoročnej, randomizovanej, dvojito zaslepenej placebo kontrolovanej fázy tejto štúdie sa preukázal štatisticky významný vzostup BMD v lumbálnej časti chrbtice v skupine s rizedronátom oproti skupine s placebo; avšak bol zistený zvýšený počet pacientov aspoň s 1 novou morfometrickou (identifikovanou RTG) vertebrálnou fraktúrou v skupine s rizedronátom oproti skupine s placebo. Počas jednoročnej dvojito zaslepenej periódy bolo percentuálne zastúpenie pacientov, u ktorých bola hlásená klinická fraktúra, 30,9 % v skupine liečenej rizedronátom a 49,0 % v skupine užívajúcej placebo. Počas otvoreného obdobia, keď všetci pacienti užívali rizedronát (od 12. do 36. mesiaca), klinické zlomeniny boli hlásené u 65,3 % pacientov na začiatku štúdie randomizovaných do skupiny s placebo a u 52,9 % pacientov na začiatku štúdie randomizovaných do skupiny s rizedronátom. Celkovo výsledky štúdie nepodporujú používanie rizedronátu sodného u pediatrických pacientov s miernou až stredne ťažkou osteogenezou 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 rizedronátu sodného 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 v plazme je asi 24 %.

Biotransformácia

Neexistuje žiadny dôkaz o systémovom metabolizme rizedronátu sodného.

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 rizedronát sodný sa bez zmeny vylúči v stolici. Po perorálnom podaní časový profil koncentrácie preukázal tri fázy eliminácie s terminálnym polčasom 480 hodín.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti: úprava dávok nie je potrebná.

Pacienti užívajúci kyselinu acetylsalicylovú/NSAID: medzi pacientmi, ktorí pravidelne užívajú kyselinu acetylsalicylovú alebo NSAID (3 alebo viac dní za týždeň), sa vyskytovali nežiaduce udalosti v hornej časti gastrointestinálneho traktu u pacientov liečených rizedronátom sodným s podobnou frekvenciou ako u kontrolných pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity u potkanov a u psov sa v závislosti od dávky pozorovali toxické účinky rizedronátu sodného na pečeň, 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 pri 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 hypokalcémia 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 zabránila 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

Filmový obal tablety

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

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/05780-Z1B

OPA-AI-PVC/AI blistre v kartónovej škatuľke po 4 alebo 12 tabletoch.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

87/0772/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. novembra 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. január 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2023