

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

РИЗЕНДРОС® 35 (RISENDROS® 35)

Склад:

діюча речовина: risedronic acid;

1 таблетка містить ризедронату натрію 35 мг, що еквівалентно 32,5 мг ризедронової кислоти;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, магнію стеарат, гіпромелоза 2910/5, тальк, макрогол 6000, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток/Бісфосфонати.
Код АТС M05B A07.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування постменопаузального остеопорозу для зменшення ризику переломів хребців.

Лікування підтвердженого постменопаузального остеопорозу для зменшення ризику переломів стегнової кістки

Лікування остеопорозу у чоловіків з високим ризиком переломів

Протипоказання.

- Відома гіперчутливість до ризедронату або до будь-якої з допоміжних речовин
- Гіпокальціємія
- Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
- Період вагітності або годування груддю.

Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза для дорослих – 1 таблетка перорально 1 раз на тиждень. Таблетку необхідно приймати в один і той самий день тижня. На всмоктування ризедронату впливає їжа, тому для забезпечення належного всмоктування пацієнтам слід приймати Ризендрос® 35 принаймні за 30 хвилин до першого прийому їжі у цей день, інших лікарських засобів або напоїв (окрім звичайної води).

Пацієнтів необхідно інструктувати щодо того, що у випадку пропущеної дози препарату можна прийняти таблетку Ризендрос® 35 у той день, коли пацієнт згадає про препарат. Потім пацієнти мають повернутися до прийому препарату за схемою 1 таблетка 1 раз на тиждень у той день, коли препарат зазвичай приймали. В один і той самий день не можна приймати дві таблетки.

Таблетку слід ковтати цілою, не розсмоктуючи і не розжовуючи її. Щоб полегшити надходження таблетки у шлунок, препарат Ризендрос® 35 потрібно ковтати у положенні стоячи, запиваючи склянкою звичайної води (не менше 120 мл). Пацієнтам не слід приймати лежаче положення протягом 30 хвилин після прийому таблетки (див. розділ «Особливості застосування»).

Необхідно зважити доцільність додаткового прийому кальцію та вітаміну D, якщо надходження цих речовин з їжею є недостатнім.

Пацієнти літнього віку. Не виявлено жодної різниці в ефективності або безпечності ризедронату натрію залежно від віку пацієнта. Таким чином, пацієнти літнього віку не потребують коригування дозування. Те ж саме стосується людей старше 75 років.

Пацієнти з порушенням функції нирок Для пацієнтів з нирковою недостатністю слабкого або середнього ступеня тяжкості немає необхідності у коригуванні дозування. Пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв) застосування препарату протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Оптимальна тривалість лікування остеопорозу бісфосфонатами наразі не визначена. Необхідно періодично переоцінювати потребу у подальшому продовженні прийому препарату Ризедрос® 35, беручи до уваги користь та потенційні ризики такого лікування у конкретного пацієнта, особливо після лікування тривалістю 5 років або більше.

Побічні реакції.

Наступні побічні реакції спостерігалися під час клінічних досліджень. Побічні ефекти наведені з використанням таких критеріїв оцінки частоти: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\,000$).

З боку нервової системи:

часто: головний біль.

З боку органів зору:

нечасто: запалення райдужної оболонки.

З боку шлунково-кишкового тракту:

часто: запор, диспепсія, нудота, біль у животі, діарея;

нечасто: гастрит, езофагіт, дисфагія, дуоденіт, виразки стравоходу;

рідко: глосит, стриктура стравоходу.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини:

часто: біль у м'язах, суглобах та кістках.

Результати лабораторних досліджень:

рідко: зміни показників функції печінки.

У деяких пацієнтів спостерігалися ранні тимчасові безсимптомні легкі зниження сироваткових рівнів кальцію і фосфатів.

У період постмаркетингового застосування додатково повідомлялося про такі побічні реакції (частота невідома):

З боку органів зору:

частота невідома: запалення райдужної оболонки, увеїт.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини:

рідко: атипові підвертлюжні та діафізарні переломи стегнової кістки.

частота невідома: остеонекроз нижньої щелепи.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

частота невідома: реакції гіперчутливості і шкірні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк, генералізоване висипання, кропив'янку, а також бульозні шкірні реакції і лейкоцитокластичний васкуліт (іноді спостерігалися тяжкі реакції, у тому числі поодинокі випадки синдрому Стівенса-Джонсона і токсичного епідермального некролізу); випадання волосся.

З боку імунної системи:

частота невідома: анафілактична реакція.

Гепатобіліарні розлади:

частота невідома: серйозні розлади з боку печінки. У більшості зафіксованих випадків пацієнти також отримували лікування іншими препаратами з відомою здатністю спричинити розлади з боку печінки.

Передозування. Інформація про будь-яке специфічне лікування гострого передозування ризедронату наразі відсутня.

Після значного передозування препарату може очікуватися зниження сироваткових рівнів кальцію. У деяких пацієнтів також можуть виникнути ознаки і симптоми гіпокальціємії.

Необхідно дати пацієнту молоко або антациди, що містять магній, кальцій або алюміній, для зв'язування ризедронату та зменшення його всмоктування. У випадку значного передозування препарату може бути доцільним промивання шлунка для видалення ризедронату, що ще не всмоктався.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Належні дані щодо застосування ризедронату у вагітних жінок наразі відсутні.

Потенційний ризик для людини невідомий.

Ризедронат не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю.

Діти. Оскільки дані про безпеку та ефективність застосування ризедронату дітей віком до 18 років недостатні, препарат не застосовують для цієї популяції пацієнтів.

Особливості застосування.

Харчові продукти, напої (окрім звичайної води) та лікарські засоби, які містять полівалентні катіони (такі як кальцій, магній, залізо та алюміній), впливають на всмоктування бісфосфонатів та їх не можна приймати одночасно з препаратом Ризендрол® 35 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Для досягнення передбаченої ефективності лікування необхідно чітко дотримуватися рекомендацій з дозування препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Ефективність бісфосфонатів у лікуванні постменопаузального остеопорозу була підтверджена у пацієнтів з низькою щільністю кісткової тканини та/або з частими переломами. Літній вік або наявність клінічних факторів ризику перелому самі по собі не є достатніми приводами для ініціювання лікування остеопорозу бісфосфонатами. Доказові дані на підтвердження ефективності бісфосфонатів, у тому числі ризедронату, у літніх жінок (віком понад 80 років) наразі обмежені (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»).

Застосування деяких бісфосфонатів було асоційоване з виникненням езофагіту, гастриту, виразок шлунково-кишкового тракту та виразок стравоходу. У зв'язку з цим пацієнти повинні звертати особливу увагу на інструкції з дозування препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Особлива обережність при лікуванні цим засобом показана у наступних випадках:

- у пацієнтів з ураженнями стравоходу в анамнезі, які сповільнюють проходження їжі через стравохід або його випорожнення, наприклад стриктура чи ахалазія;
- у пацієнтів, які не можуть залишатися у вертикальному положенні протягом принаймні 30 хвилин після прийому таблетки;
- у випадку застосування ризедронату у пацієнтів з активними чи нещодавно перенесеними ураженнями стравоходу чи верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Лікар, який призначає препарат, має наголосити пацієнтам на важливості ретельного дотримання інструкцій з дозування препарату та відстеження будь-яких ознак чи симптомів можливої реакції з боку стравоходу. Пацієнтів слід інструктувати щодо необхідності своєчасного звернення за медичною допомогою у випадку розвитку симптомів подразнення стравоходу, таких як дисфагія, біль при ковтанні, біль за грудиною або поява/посилення печії.

Гіпокальціємію необхідно пролікувати до початку терапії препаратом Ризендрол® 35. Інші порушення з боку кісткової тканини та обміну мінеральних речовин (такі як дисфункція паращитовидних залоз, гіповітаміноз D) слід лікувати одночасно з початком терапії препаратом Ризендрол® 35.

У онкологічних пацієнтів, які отримували лікування, що включало переважно внутрішньовенне введення бісфосфонатів, спостерігалися випадки остеонекрозу нижньої щелепи, як правило, асоційованого з екстракцією зубів та/або місцевою інфекцією (у тому числі остеомієлітом). Багато з цих пацієнтів також отримували хіміотерапію та кортикостероїди. Випадки остеонекрозу нижньої щелепи також були зареєстровані у пацієнтів з остеопорозом, які отримували бісфосфонати перорально.

У пацієнтів із супутніми факторами ризику (наприклад онкологічне захворювання, застосування хіміотерапії, променевої терапії, кортикостероїдів, погана гігієна ротової порожнини) до лікування бісфосфонатами слід зважити доцільність проведення стоматологічного огляду з виконанням необхідних профілактичних стоматологічних процедур.

Під час лікування такі пацієнти мають у разі можливості уникати інвазивних стоматологічних процедур. У пацієнтів, у яких під час терапії бісфосфонатами розвинувся остеонекроз нижньої щелепи, стоматологічне хірургічне втручання може загострити цей стан. Дані про те, чи може відміна терапії бісфосфонатами зменшити ризик розвитку остеонекрозу нижньої щелепи у пацієнтів, які потребують стоматологічних процедур, наразі відсутні.

План ведення кожного конкретного пацієнта має ґрунтуватися на індивідуальній оцінці співвідношення «користь/ризик» згідно з клінічними висновками лікуючого лікаря.

Атипові переломи стегнової кістки

На фоні терапії бісфосфонатами можуть спостерігатися атипові підвертлюжні та діафізарні переломи стегнової кістки – переважно у пацієнтів, які отримують тривале лікування з приводу остеопорозу. Ці поперечні або косопоперечні переломи можуть зустрічатися у будь-якій ділянці стегнової кістки – від місця безпосередньо під малим вертлюгом до місця безпосередньо над надвиростковим потовщенням. Ці переломи виникають після мінімальної травми або у разі відсутності травми, і у деяких пацієнтів спостерігається біль у стегні або у паховій ділянці, що часто супроводжується ознаками стресового перелому за результатами візуалізаційних діагностичних методів, які виявляються вже за кілька тижнів або місяців до отримання повного перелому стегнової кістки. Такі переломи часто двобічні; у зв'язку з цим у пацієнтів, які отримують бісфосфонати, у випадку виникнення діафізарного перелому стегнової кістки необхідно оглянути також і контрлатеральну стегнову кістку. Також повідомлялося про погане загоєння цих переломів. Слід зважити доцільність відміни терапії бісфосфонатами у пацієнтів, у яких підозрюється атиповий перелом стегнової кістки, враховуючи результати індивідуальної оцінки співвідношення «користь/ризик» у конкретного пацієнта.

Під час лікування бісфосфонатами пацієнтам слід рекомендувати повідомляти про будь-які випадки виникнення болей у стегні або паховій ділянці, і будь-який пацієнт, який скаржиться на такі симптоми, має бути обстежений на наявність неповного перелому стегнової кістки.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Хоча прямого впливу препарату на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не виявлено, необхідно зважати, що під час прийому препарату можливі побічні реакції з боку органів зору, що можуть супроводжуватись погіршенням гостроти зору та світлобоязню (див. розділ «Побічні реакції»)

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Не було виявлено жодних клінічно значущих взаємодій препарату з іншими лікарськими засобами.

Серед пацієнтів, які приймали ацетилсаліцилову кислоту або НПЗП регулярно (3 або більше днів на тиждень), частота виникнення побічних явищ з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у групі прийому ризедронату була подібною до такої у контрольній групі.

Ризедронат можна використовувати одночасно з естрогеновими препаратами, якщо така комбінація вважається доцільною.

Їжа, напої (за винятком звичайної води) та лікарські засоби, які містять полівалентні катіони (такі як кальцій, магній, залізо та алюміній), можуть впливати на всмоктування ризедронату та їх не слід приймати одночасно з препаратом Ризендрол® 35. Для досягнення передбаченої ефективності лікування необхідно чітко дотримуватися рекомендацій з дозування препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Ризедронат не піддається системному метаболізму, не індукуює ферменти групи цитохрому P450 в незначній мірі зв'язується з білками плазми крові.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ризедронат є піридиніловим бісфосфонатом, який зв'язується з гідроксиапатитом кісткової тканини та інгібує опосередковану остеобластами резорбцію кісткової тканини. При цьому зменшується ремоделювання кісткової тканини, у той час як активність остеобластів та мінералізація кісткової тканини залишаються незмінними. У доклінічних дослідженнях було показано потужну антиостеокластну та антирезорбтивну активність препарату та дозозалежне зростання маси кісткової тканини і біомеханічної сили скелету. Активність ризедронату була підтверджена визначенням вмісту біохімічних маркерів ремоделювання кісткової тканини у ході фармакодинамічних та клінічних досліджень. У дослідженнях, у яких брали участь жінки у постменопаузі, зниження вмісту біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини спостерігалось протягом 1 місяця застосування препарату та досягало максимуму через 3-6 місяців від початку його прийому. Зниження вмісту біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини через 12

місяців від початку застосування препарату у групі прийому ризедронату у дозі 35 мг 1 раз на тиждень та у групі прийому ризедронату у дозі 5 мг щодня було подібним.

У одному дослідженні, в якому взяли участь чоловіки з остеопорозом, зниження вмісту біохімічних маркерів ремоделювання кісткової тканини спостерігалось не раніше, ніж через 3 місяці від початку прийому препарату, та продовжувало спостерігатися через 24 місяці його застосування.

Лікування постменопаузального остеопорозу

З постменопаузальним остеопорозом асоційований ряд факторів ризику, такі як низька маса кісткової тканини в організмі, низька мінеральна щільність кісткової тканини, рання менопауза, тютюнопаління в анамнезі та остеопороз у родинному анамнезі. Клінічними наслідками остеопорозу є переломи. Ризик виникнення переломів зростає з кількістю факторів ризику.

Отримані дані свідчать про те, що у групі ітніх пацієнтів (віком понад 80 років) може спостерігатися менш виражений захист. Це може бути через зростання значущості несkeletalних факторів ризику перелому стегнової кістки з віком.

У цих дослідженнях дані, які аналізувалися у якості вторинних кінцевих точок, продемонстрували зменшення ризику виникнення нових переломів хребців у пацієнтів з переломами хребців або без переломів хребців на початковому рівні.

Прийом ризедронату, який призначали у дозі 5 мг щодня протягом 3 років, збільшував мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) поперекового відділу хребта, шийки стегна, вертлюгу стегна і кісток зап'ястка та підтримував незмінною щільність кісткової тканини у середній частині променевої кістки порівняно з контрольною групою.

Лікування остеопорозу у чоловіків

Була продемонстрована ефективність ризедронату натрію, що застосовували у дозі 35 мг 1 раз на тиждень, у чоловіків з остеопорозом (віком у діапазоні від 36 до 84 років). Усі пацієнти додатково приймали кальцій та вітамін D.

Збільшення МЩКТ спостерігалось вже через 6 місяців після початку лікування ризедронатом натрію. Застосування ризедронату натрію у дозі 35 мг 1 раз на тиждень обумовлювало середнє зростання МЩКТ у поперековому відділі хребта, шийці стегна, вертлюзі та у стегновій кістці у цілому порівняно з плацебо через 2 роки лікування. Ефективність препарату щодо зниження ризику переломів у цьому дослідженні продемонстрована не була.

Вплив ризедронату натрію на кісткову тканину (зростання МЩКТ та зниження вмісту маркерів ремоделювання кісткової тканини) у чоловіків та жінок був подібним.

Діти

Загалом отримані результати не підтримують застосування ризедронату натрію дітям з недосконалим остеогенезом.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Всмоктування після перорального прийому відбувається досить швидко (t_{max} становить приблизно 1 годину) і не залежить від дози у рамках досліджуваного діапазону доз (одноразова доза – 2,5–30 мг, багаторазова щоденна доза – 2,5–5 мг і до 50 мг 1 раз на тиждень). Середня біодоступність ризедронату при пероральному застосуванні становить 0,63 % і знижується у разі одночасного застосування з їжею.

Біодоступність препарату у чоловіків та жінок була подібною.

Розподіл. Середній об'єм розподілу при стабільному стані становить 6,3 л/кг. Зв'язування з протеїнами плазми крові – приблизно 24 %.

Метаболізм. Не існує доказів систематичного метаболізму ризедронату.

Видалення з організму. Приблизно половина абсорбованої дози видаляється із сечею протягом 24 годин. Середній нирковий кліренс становить 105 мл/хв, середній загальний кліренс – 122 мл/хв з різницею, яка обумовлюється всмоктуванням у кістки. Нирковий кліренс не залежить від концентрації, існує лінійне співвідношення між нирковим кліренсом і кліренсом креатиніну. Не всмоктаний ризедронат виводиться з калом у незміненому вигляді. Після перорального прийому динаміка зміни концентрації препарату демонструє існування трьох фаз видалення з кінцевим періодом напіввиведення 480 годин.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: помаранчевого або світло-помаранчевого кольору круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою.

Несумісність. Не відома.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. №2 (2x1): по 2 таблетки в блістері; по 1 блістеру в картонній пачці.

№4 (4x1), №8 (4x2), №12 (4x3): по 4 таблетки в блістері; по 1 або по 2, або по 3 блістери в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

ТОВ «Зентіва».

АТ «Санека Фармасьютікалз»

Місцезнаходження.

У кабеловни 130, 102 37 Прага 10, Долні Мехолупи, Чеська Республіка.

Нітрянська 100, 920 27 Глоговець, Словацька Республіка.