

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Наименование на лекарственото средство

Actonel 5 mg.
Актонел 5 mg
Risedronic acid

| | |
|---|--------------------|
| МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО | |
| Приложение към разрешението за употреба № 11-47-10/24.01.04 | |
| 616/18.12.01 | <i>[Signature]</i> |

2. Качествен и количествен състав

Една филм таблетка съдържа 5 mg risedronate sodium, еквивалентен на 4,64 mg risedronic acid.

За списъка на помощните вещества, вж. раздел 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки.

Овални, жълти филмтаблетки с надпис "RSN" от едната страна и "5 mg" от другата.

4. Клинични данни

4.1 Терапевтични показания

Лечение на постменопаузна остеопороза: за намаляване риска от фрактури на прешлените.
Лечение на доказана постменопаузна остеопороза за намаляване риска от фрактури на бедрото. Предпазване от остеопороза при жени след менопауза с повишен риск от остеопороза (вж. раздел 5.1).

За поддържане или увеличаване костната маса при жени след менопауза подложени на дългосрочно (повече от 3 месеца), системно кортикостероидно лечение с дози $\geq 7,5$ mg дневно преднизон или негов еквивалент.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчваната дневна доза за възрастни е една таблетка от 5 mg перорално. Абсорбцията на Актонел се влияе от храна. Поради това, с цел гарантиране на адекватна абсорбция, пациентите трябва да приемат Актонел по следните начини:

- поне 30 минути преди първото хранене или напитка (различна от вода) за деня, или
- поне 2 часа след хранене или пиене в даден момент от деня, и поне 30 минути преди лягане.

Таблетките трябва да се поглъщат цели без да се смучат или дъвчат. За да се подпомогне достигането на таблетката до стомаха, Актонел трябва да се приема в правостоящо положение с чаша чиста вода (≥ 120 ml). Пациентите не трябва да лягат в продължение на



30 минути след приемане на таблетката (вж. Раздел 4.4, "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

Трябва да се обмисли въпроса за приема на допълнителен калций и витамин D ако приемът с храната е недостатъчен.

Деца: Безопасността и ефективността на Актонел при деца и подрастващи не е установена.

4.3 Противопоказания

Установена свръхчувствителност спрямо risedronate sodium или спрямо която и да е от помощните вещества.

Хипокалциемия (вж. Раздел 4.4, "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

Бременност и кърмене.

Тежко бъбречно заболяване (креатининов клирънс (< 30 ml/min)).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Храни, напитки (различни от чиста вода) и медикаменти съдържащи поливалентни катиони (като например калциев, магнезиев, железен и алуминиев) могат да нарушат абсорбцията на Актонел и затова не трябва да се приемат по едно и също време с него. Ето защо, Актонел трябва да се приема поне 30 минути преди първото хранене или напитка за деня, или поне 2 часа след хранене или пиене през останалата част от деня.

Ефективността на бифосфонатите при лечение на постменопаузна остеопороза е свързана с присъствието на ниска костна минерална плътност (КМП Т-отчитане на бедрената шийка или поясния отдел на гръбначния стълб ≤ -2.5 SD) и/или преобладаващи фрактури.

Напредналата възраст или наличието на клинични рискови фактори за фрактура не са достатъчна причина за започване на лечение на остеопороза с бифосфонати.

Налице са ограничени данни за ефективност на бифосфонатите, включително Актонел, при жени в значително напреднала възраст (> 80 години) (виж Раздел 5.1).

Някои бисфосфонати имат връзка с възникването на езофагит и езофагеални улцерации.

Ето защо, пациентите трябва да спазват указанията за дозиране (вж. Раздел 4.2, "Дозировка и начин на приложение"). При пациенти с анамнеза за езофагеални нарушения забавящи езофагеалния пасаж или изпразване, напр. стриктура или ахалазия, или пациенти неспособни да останат изправени в продължение на поне 30 минути след приемане на таблетката, Актонел трябва да се прилага особено внимателно поради ограничения клиничен опит при подобни пациенти. Изписващият трябва да подчертае на тези пациенти важността от спазването на указанията за употреба.

Хипокалциемията трябва да се лекува преди започване на лечението с Актонел. Другите нарушения в костния и минералния метаболизъм (напр. паратироидна дисфункция, хиповитаминоза D) трябва да се лекуват от момента на започване на лечението с Актонел.



4.5 Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

Не са извършвани официални изследвания на взаимодействията, но по време на клиничните изпитвания не бяха открити клинично значими взаимодействия с други лекарства. В изследванията от фаза III с Актонел на остеопороза, беше докладвано за използване на ацетилсалицилова киселина или нестероидни противовъзпалителни средства съответно от 33% и 45% от пациентките.

Ако се прецени че е подходящо, Актонел може да се прилага съвместно със заместителна терапия с естрогени.

Съвместното приемане с лекарства, съдържащи поливалентни катиони (напр. калциев, магнезиев, железен и алуминиев) нарушава абсорбцията на Актонел (вж. Раздел 4.4, "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

Актонел няма системен метаболизъм, не стимулира цитохром P450 ензимите, и е свързан с протеините в малка степен.

4.6 Бременност и кърмене

Липсват данни за лечението на бременни жени с risedronate sodium. Изследванията върху животни демонстрираха репродуктивни токсични ефекти (вж. Раздел 5.3, "Предклинични данни за безопасност"). Значимостта на тази находка при хора е неизвестна. Актонел не трябва да се прилага по време на бременност или при кърмещи жени.

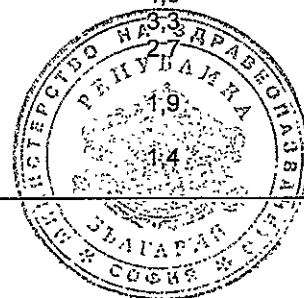
4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не са наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Голямото количество нежелани лекарствени реакции наблюдавани по време на клиничните изпитания бяха леки до умерени по тежест, и обикновено не налагаха прекратяване на лечението.

| Таблица 1 Често срещани нежелани лекарствени реакции (>1/100 <1/10), приети за възможно или вероятно свързани с продукта* по време на изследвания от фаза III върху остеопороза с продължителност до 3 години | | |
|--|-------------------------------|--------------------------|
| Телесна система | Актонел 5 mg % (N=5020) | Плацебо % (N=5048) |
| Храносмилателна система | | |
| Констипация | 5,0 | 4,8 |
| Диспепсия | 4,5 | 4,1 |
| Гадене | 4,3 | 4,0 |
| Коремни болки | 3,5 | |
| Диария | 3,0 | |
| Мускулно-скелетна система | | |
| Мускулно-скелетни болки | 2,1 | |
| Нервна система | | |
| Главоболие | 1,8 | |



*Оценка на провеждащия изследването. Явленията се отбелязват само ако честотата при ризедронат е по-голяма отколкото при плацебо.

| Таблица 2 | | |
|--|-------------------------------|--------------------------|
| Нежелани лекарствени реакции (>1/1000), приети за възможно или вероятно свързани с продукта* по време на изследвания от фаза III върху остеопороза с продължителност до 3 години и свързани с бисфосфонати | | |
| Телесна система | Астонел 5 mg % (N=5020) | Плацебо % (N=5048) |
| Храносмилателна система | | |
| Езофагит | 0,9 | 0,9 |
| Гастрит | 0,9 | 0,7 |
| Дисфагия | 0,4 | 0,2 |
| Дуоденит | 0,2 | 0,1 |
| Езофагеални язви | 0,2 | 0,2 |
| Езофагеални стриктури | <0,1 | 0,0 |
| Глозит | <0,1 | 0,1 |

*Оценка на провеждащия изследването.

При клиничните изпитания в редки случаи се съобщава за ирит.

Лабораторни резултати: При някои пациенти са наблюдавани ранни, преходни, асимптомни и леки понижения в нивата на серумния калций и фосфати. В редки случаи се съобщава за абнормни функционални чернодробни изследвания.

4.9 Предозиране

Няма специфична информация относно лечението на остро предозиране с risedronate sodium.

След значително предозиране могат да се очакват понижения в серумния калций. При някои от тези пациенти могат да се явят признаци и симптоми на хипокалцемия.

За свързване на risedronate sodium и понижаване на абсорбцията му трябва да се дават мляко или антиациди съдържащи магнезий, калций или алуминий. В случай на значително предозиране, може да се обмисли извършването на стомашен пасаж с цел отстраняване на неабсорбираното количество от лекарството.

5. Фармакологични свойства

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарствени средства за лечение на костни заболявания (M05 BA бисфосфонати).

Risedronate sodium представлява пиридинил бисфосфонат, който се свързва с костния хидроксиапатит и блокира медираната от остеокластите костна резорбция. Костният обмен се редуцира, докато остеобластната активност и костната минерализация се запазват. По време на предклиничните изследвания ризедронат демонстрира мощна анти-остеокластна и



антирезорбтивна активност, както и дозозависимо увеличение на костната маса и биомеханичната скелетна сила. Активността на risedronate sodium беше потвърдена по време на фармакодинамични и клинични изследвания чрез измерване на биохимичните маркери за костен обмен. Пониженията в биохимичните маркери за костен обмен бяха наблюдавани в рамките на 1 месец и достигнаха максимум в рамките на 3-6 месеца.

Лечение и профилактика на постменопаузната остеопороза:

С постменопаузната остеопороза са свързани голям брой рискови фактори, в това число намалена костна маса, намалена костна минерална плътност, ранна менопауза, тютюнопушене и фамилна анамнеза за остеопороза. Клиничното следствие от остеопорозата са фрактурите. Опасността от фрактури се увеличава заедно с броя на рисковите фактори.

Клиничната програма изучаваше ефекта на ризедронат върху риска от фрактури на бедрото и прешлените и включваше жени в началото и в края на менопаузата, с и без фрактури. Във всички групи, включително и в контролните, бяха проучвани дневни дози от 2,5 mg и 5 mg, като са получавани калций и витамин D (при ниски нива). Абсолютният и относителният риск от нови вертебрални и бедрени фрактури се определяше чрез прилагане на анализ на времето до първия случай.

- Две плацебо-контролирани проучвания (n=3,661), включваха жени в менопауза под 85 години с фрактури на прешлените. Ризедронат 5 mg дневно, даван в продължение на 3 години, понижи риска от нови вертебрални фрактури в сравнение с контролна група. При жени със съответно поне 2 или поне 1 фрактури на прешлените, намаляването на относителния риск беше съответно 49% и 41% (честотата на нови фрактури на прешлените с ризедронат беше 18,1% и 11,3% и съответно с плацебо 29,0% и 16,3%). Ефектът от лечението се наблюдава най-рано в края на първата година от терапията. Бяха доказани предимства и при жени с множествени фрактури преди началото на терапията. Ризедронат 5 mg дневно понижи също намаляването на ръста в сравнение с контролната група.
- Две по-нататъшни плацебо контролирани проучвания включваха жени в менопауза на възраст над 70 години с и без фрактури на прешлените. Бяха включени жени на възраст 70-79 години с КМП T-отчитане на шийката на бедрената кост <-3 SD (в зависимост от метода, напр. $-2,5$ SD, използвайки HANES III) и поне един допълнителен рисков фактор. Жени на възраст над 80 години бяха включени на базата на поне един, не свързан със скелета рисков фактор за фрактура на бедрото или ниска костна минерална плътност на шийката на бедрената кост. Статистическата значимост на ефективността на ризедронат спрямо плацебо се постига само тогава, когато се обединят резултатите от двете групи, третирани с 2,5 mg и с 5 mg. Следните резултати се основават на анализ a-posteriori на подгрупите, определени от клиничната практика и съвременните дефиниции за остеопороза.



- В подгрупата на пациентки с КМП Т-отчитане на шийката на бедрената кост $<-2,5$ SD (HNANES III) и поне една фрактура на прешлените, ризедронат, даван в продължение на 3 години, намали риска от фрактури на бедрото с 46% в сравнение с контролната група (честота на фрактурите на бедрото от обединените резултатите при групите, получавали ризедронат 2,5 mg и 5 mg е 3,8%, а при плацебо 7,4%).
- Данните показват, че по-ограничена протекция от тази се наблюдава при пациентки в много напреднала възраст (над 80 години). Това може да се дължи на нарастващото значение на несвързаните със скелета рискови фактори за фрактура на бедрото с напредване на възрастта.

В тези проучвания данните, анализирани вторично показват намаление на риска от нови фрактури на прешлените при пациентки с ниска КМП на шийката на бедрената кост без фрактура на прешлените, и при пациентки с ниска КМП на шийката на бедрената кост със или без фрактура на прешлените.

- Актонел 5 mg дневно даван в продължение на 3 години увеличи костната минерална плътност (КМП) в областта на поясните прешлени, бедрената шийка, трохантерите и китката и предотврати загубата на костно вещество от тялото на лъчевата кост, в сравнение с контролната група.
- В едногодишно проследяване без терапия, след лечение с Актонел 5 mg дневно в продължение на 3 години, имаше бързо на подтискащия ефект на ризедронат върху степента на костния обмен.
- При жени след менопауза вземащи естрогени, ризедронат 5 mg дневно повишава костната минерална плътност само в бедрената шийка и тялото на лъчевата кост в сравнение с жените получаващи само естрогени.
- Костните проби от биопсиите на жени след менопауза третирани с risedronate sodium 5 mg дневно в продължение на 2 до 3 години, показват очакваното умерено намаление на костния обмен. Костната тъкан образувана по време на лечението с Актонел е с нормална ламеларна структура и костна минерализация. Тези данни, заедно с намалената честота на свързани с остеопороза фрактури на прешлените при жени с остеопороза, не показват вреден ефект върху качеството на костта.
- Ендоскопската находка при голям брой пациентки с различни умерени до тежки гастроинтестинални оплаквания в групите на ризедронат и контролата, не показва данни за свързани с лечението стомашни, дуоденални или езофагеални язви и в двете групи, въпреки че в групата на ризедронат в редки случаи се наблюдава дуоденит.

Остеопороза предизвикана от кортикостероиди:

Клиничната програма включваше пациентки започнали кортикостероидна терапия ($\geq 7,5$ mg преднизолон или еквивалентна доза) в рамките на предходните 3 месеца, и пациентки приемащи кортикостероиди в продължение на повече от 6 месеца. Резултатите от тези изследвания показват че:



- Актонел 5 mg дневно даван в продължение на една година поддържа или повишава минералната костна плътност в поясните прешлени, бедрената шийка и трохантерите спрямо контролната група.
- Актонел 5 mg дневно намалява честотата на вертебралните фрактури проследявани с оглед безопасност в продължение на 1 година спрямо контролна група.
- хистологичните оценки на костните биопсии от пациентки приемачи кортикостероиди и Актонел 5 mg дневно не проявиха признаци на нарушения в процеса на минерализация.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция: Абсорбцията след перорална доза е относително бърза ($t_{max} \sim 1$ час) и е независима от дозата в рамките на изследвания дозов диапазон (2,5 до 30 mg). Средната перорална бионаличност на таблетките е 0,63% и се понижава когато Актонел се приема с храна. Бионаличността е сходна при мъже и жени.

Разпределение: Средният steady state обем на разпределение при хора е 6,3 l/kg. Свързването с плазмените протеини е около 24%.

Метаболизъм: Няма данни за системен метаболизъм на risedronate sodium.

Елиминиране: Приблизително половината от абсорбираната доза се екскретира в урината в рамките на 24 часа, и 85% от интравенозната доза се открива в урината да 28 дни. Средният бъбречен клирънс е 105 ml/min и средният общ клирънс е 122 ml/min, като разликата вероятно се дължи на клирънс вследствие абсорбция в костите. Бъбречният клирънс е независим от концентрацията, и съществува линейна зависимост между бъбречния клирънс и креатининовия клирънс. Неабсорбираният продукт се елиминира непроменен в изпражненията. След интравенозно приложение, кривата концентрация-време показва три елиминационни фази с краен полуживот от 480 часа.

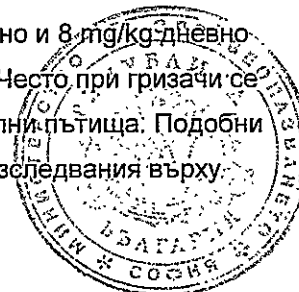
Особени популации:

Лица в напреднала възраст: не се налага корекция на дозата.

Лица употребяващи ацетилсалицилова киселина/нестероидни противовъзпалителни средства: Сред редовно употребяващите ацетилсалицилова киселина или НСПВС (3 или повече дни в седмицата), честотата на нежеланите лекарствени реакции от страна на храносмилателната система при пациентите лекувани с Актонел се оказва подобна на тази при пациентите от контролната група.

5.3 Предклинични данни за безопасност

По време на токсикологични изследвания при плъхове и кучета, бяха наблюдавани дозозависими чернодробни токсични ефекти на ризедронат натрий, предимно под формата на ензимни повишения при хистологичните промени у плъхове. Клиничната значимост на тези наблюдения е неизвестна. При перорални дози от 20 mg/kg дневно и 8 mg/kg дневно съответно при плъхове и кучета, се прояви тестикуларна токсичност. Често при гризачи се наблюдаваха дозозависими случаи на възпаления на горните дихателни пътища. Подобни ефекти са отбелязани и при други бисфосфонати. При дългосрочни изследвания върху:



гризачи, бяха наблюдавани също явления от страна на долните отдели на дихателната система, въпреки че клиничното значение на тези находки е неясно. По време на изследвания на репродуктивната токсичност при експозиция близка до клиничната, бяха наблюдавани промени в осификацията на гръдната кост и/или черепа у фетуси на третирани плъхове, а при бременни женски оставени да родят беше наблюдавана хипокалциемия и повишена смъртност. При дози от 3,2 mg/kg дневно при плъхове и 10 mg/kg дневно при зайци няма данни за тератогенност, въпреки че наличните данни са от малък брой зайци. Токсичните прояви при бременните животни не позволиха изследванията с по-високи дози. Настоящите изследвания върху генотоксичността и канцерогенността, не показват специална опасност при хора.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетата: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, crospovidone, magnesium stearate.

Филм-покривка: yellow iron dioxide E172, hypromellose, macrogol 400, hydroxypropyl cellulose, macrogol 8000, silicon dioxide, titanium dioxide E171.

6.2 Несъвместимости

Няма отношение.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални указания.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Непрозрачни блистери от PVC/алуминиево фолио с 14 таблетки в картонена кутия, брой на таблетките 14 (1 x 14), 28 (2 x 14) .

6.6 Указания за употреба/работа

Няма специални изисквания.

7. Притежател на разрешението за употреба:

Aventis Pharma Deutschland GmbH D-65926 Frankfurt am Main- Germany

ПРОИЗВОДИТЕЛ : Procter& Gamble Pharmaceuticals - Germany



8. **Номер на разрешителното за търговия**

9. **Дата на първото одобряване / подновяване на разрешителното**

10. **Дата на редакцията на текста май 2000**

