

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Наименование на лекарствения продукт

Actonel Once-a Week

Актонел Веднъж седмично

2. Качествен и количествен състав

Една филм таблетка съдържа 35 mg risedronate sodium, който е еквивалентен на 32,5 mg risedronic acid.

За списъка на помощните съставки, вж. раздел 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки.

Овални, светло оранжеви филм таблетки с надпис "RSN" от едната страна и "35 mg" от другата.

4. Клинични особености

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).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчаната доза за възрастни е една таблетка от 35 mg перорално веднъж седмично. Таблетката трябва да се приема в един и същ ден всяка седмица. Абсорбцията на ризедронат се влияе от храна и поради това, с цел гарантиране на адекватна абсорбция, пациентите трябва да приемат Актонел Веднъж седмично 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.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че ако пропуснат доза, трябва да вземат една таблетка Актонел Веднъж седмично в деня, в който са си спомнили за нея. След това пациентите трябва да продължат да приемат по една таблетка в деня, в който обикновено обикновено я вземат. Не трябва да се приемат две таблетки в един и същ ден.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложено към	
разрешение за употреба № 7732/09.04.03	
649/27.06.03	<i>Amel</i>



Таблетките трябва да се поглъщат цели без да се смучат или дъвчат. За да се подпомогне достигането на таблетката до стомаха, Актонел Веднъж седмично трябва да се приема в изправено 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").

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

4.3 Противопоказания

Установена свръхчувствителност спрямо ризедронат или спрямо което 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

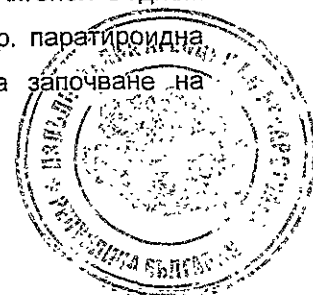
Ефективността на бифосфонатите при лечение на постменопаузна остеопороза е свързана с наличието на ниска костна минерална плътност (КМП Т-отчитане на бедрената шийка или поясния отдел на гръбначния стълб ≤ -2.5 SD) и/или преобладаващи фрактури.

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

Налице са ограничени данни за ефективност на бифосфонатите, включително ризедронат, при жени в значително напреднала възраст (> 80 години) (вж. Раздел 5.1 "Фармакодинамични свойства").

Някои бифосфонати 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, ризедронат трябва да се прилага особено внимателно поради ограничения клиничен опит при подобни пациенти. Изписващият лекарството трябва да подчертае на тези пациенти важността от спазването на указанията за употреба.

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



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 лекарствени продукти. В изследванията от фаза III с ризедронат за остеопороза, беше докладвано за използване на ацетилсалицилова киселина или нестероидни противовъзпалителни средства съответно от 33% и 45% от пациентките. В изследванията от фаза III с Актонел Веднъж седмично, беше докладвано за използване на ацетилсалицилова киселина или нестероидни противовъзпалителни средства съответно от 57% и 40% от пациентките.

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

Храни, напитки (различни от обикновена вода) и лекарства, съдържащи поливалентни катиони (като калций, магнезий, желязо и алуминий) могат да нарушат абсорбцията на ризедронат и не трябва да се приемат по едно и също време. Следователно Актонел Веднъж седмично трябва да се приема поне 30 минути преди първата храна или напитка за деня или поне два часа след всяко хранене или прием на напитка по друго време на деня.

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

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на ризедронат от бременни жени. Изследванията върху животни демонстрираха репродуктивна токсичност (вж. Раздел 5.3, "Предклинични данни за безопасност"). Потенциалният риск при хора е неизвестен. Ризедронат 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

В едногодишно, двойно сляпо, мултицентрово проучване, сравняващо Актонел 5 mg дневно и Актонел Веднъж седмично при жени в менопауза с остеопороза, като цяло профилите на безопасност и поносимост бяха подобни. В девет изследвания от фаза III за остеопороза с продължителност до 3 години, като цяло профилите на безопасност и поносимост на Актонел 5 mg дневно и плацебо бяха подобни. Голямото количество нежелани лекарствени реакции наблюдавани по време на клиничните изпитания бяха леки до умерени по тежест, и обикновено не налагаха прекратяване на лечението.

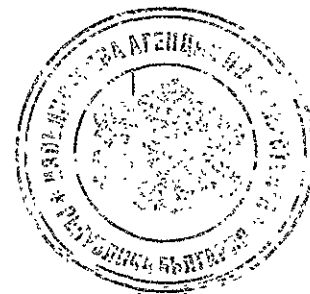


Таблица 1

Често срещани нежелани лекарствени реакции ($>1/100 <1/10$), приети за възможно или вероятно свързани с лекарството^{a,6} по време на изследвания от фаза III върху остеопороза с продължителност до 3 години

Система	Едногодишно проучване		Проучвания до 3 години	
	Актонел 35 mg	Актонел 5 mg дневно	Актонел 5 mg дневно	Плацебо % (N=5048)
	% (N=485)	% (N=480)	% (N=5020)	
Тялото като цяло				
Болка	1,2	0,8	0,6	0,5
Храносмилателна система				
Диспепсия	3,5	4,2	4,5	4,1
Гадене	2,9	4,2	4,3	4,0
Коремни болки	2,5	3,5	3,5	3,3
Констипация	1,9	2,1	5,0	4,8
Диария	1,6	1,9	3,0	2,7
Гастро-интестинални нарушения	1,6	1,0	0,9	0,8
Мускулно-скелетна система				
Мускулно-скелетни болки	3,7	3,1	2,1	1,9
Нервна система				
Главоболие	1,0	1,3	1,8	1,4

^a Оценка на провеждащото изследване. Явленията се отбелязват само ако честотата при ризедронат е по-голяма отколкото при плацебо.

⁶ Нежеланите лекарствени реакции са представени, ако възникват с честота $>1/100$ или $<1/10$ в коя да е от терапевтичните групи, или с честота $>1/100$ или $<1/10$ при пациентите третирани с Актонел 5 mg дневно и с по-голяма честота отколкото при пациентите, получаващи плацебо в проучванията с продължителност до 3 години.

Таблица 2

По малко чести нежелани лекарствени реакции ($\geq 1/1000$), приети за възможно или вероятно свързани с лекарството^a по време на изследвания от фаза III върху остеопороза с продължителност до 3 години и свързани с бисфосфонати

Телесна система	Едногодишно проучване		Проучвания до 3 години	
	Актонел 35 mg	Актонел 5 mg дневно	Актонел 5 mg дневно	Плацебо % (N=5048)
	% (N=485)	% (N=480)	% (N=5020)	

Храносмилателна система				
Езофагит	0,6	0,6	0,9	0,9
Езофагеални язви	0,2	0,0	0,2	0,2
Гастрит	0,0	1,0	0,9	0,7
Дисфагия	0,0	0,4	0,4	0,2
Дуоденит	0,0	0,4	0,2	0,1
Глосит	0,0	0,2	<0,1	0,1
Езофагеални стриктури	0,0	0,2	<0,1	0,0

^a Оценка на провеждащия изследването.

При клиничните изпитвания 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 ризедронат.

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

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

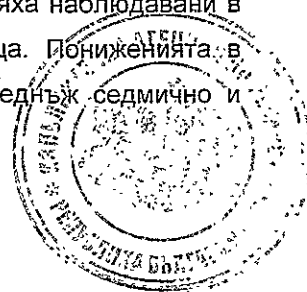
5. Фармакологични свойства

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бисфосфонати

АТС код: M05 BA 07.

Ризедронат представлява пиридинил бисфосфонат, който се свързва с костния хидроксиapatит 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 ризедронат 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. Пониженията в биохимичните маркери за костен обмен бяха подобни при Актонел Веднъж седмично и Актонел 5 mg дневно.



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.

Основавайки се на ефекта върху средното изменение на КМП на лумбалните прешлени, Актонел Веднъж седмично (n=485) се оказва еквивалентен на Актонел 5 mg дневно (n=480) в едногодишно, двойно сляпо, мултицентрово проучване при жени в менопауза и остеопороза. Двете терапевтични групи показаха подобни резултати по отношение увеличението на КМП като цяло на проксималната част на бедрената кост, бедрената шийка и трохантера.

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 давани 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 NHANES III) и поне един допълнителен рисков фактор. Жени на възраст ≥ 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.



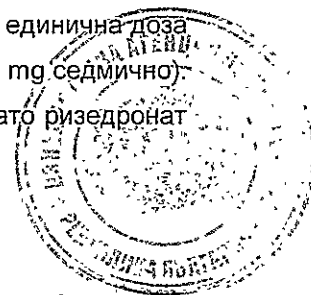
- В подгрупата на пациентки с КМП Т-отчитане на шийката на бедрената кост $\leq -2,5$ SD (NHANES III) и поне една фрактура на прешлените, ризедронат, даван в продължение на 3 години, намали риска от фрактури на бедрото с 46% в сравнение с контролната група (честота на фрактурите на бедрото от обединените 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 (≥ 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.

- Ризедронат 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 ризедронат 5 mg дневно в продължение на 3 години, имаше бързо обратно развитие 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 ризедронат 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 ризедронат 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.
- Ендоскопските находки при голям брой пациентки с множество 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.

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 (изследвана единична доза 2,5 до 30 mg; изследвани множествени дози 2,5 до 5 mg дневно до доза от 50 mg седмично). Средната перорална бионаличност на таблетките е 0,63% и се понижава когато ризедронат 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. Свързането с плазмените протеини е около 24%.

Метаболизъм: Няма данни за системен метаболизъм на ризедронат натрий.

Елиминирание: Приблизително половината от абсорбираната доза се екскретира в урината в рамките на 24 часа, и 85% от интравенозната доза се открива в урината до 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. Неабсорбираното лекарство се елиминира непроменено 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 ризедронат се оказа 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. Клиничното значение на тези наблюдения е неизвестно. 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. Предклиничните данни не показват специална опасност при хора, базирайки се на конвенционални изследвания върху генотоксичността и канцерогенността.



6. Фармацевтични особености

6.1 Списък на помощните съставки

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

Филм-покривка: ferric oxide yellow E172, ferric oxide red 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 условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачни блистери от PVC/алуминиево фолио в картонена кутия.

Опаковка от блистери съдържащи 4 и 12 (3 x 4) таблетки.

6.6 Указания за употреба/работа

Няма специални изисквания.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:

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

Производител

Procter & Gamble Pharmaceuticals Germany GmbH

8. Регистрационен номер в регистъра

9. Дата на първото разрешаване за употреба на лекарствения продукт/подновяване на разрешението

10. Дата на (частична) редакцията на текста юли 2002

