

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Actonel Combi D 35 mg + 1000 mg / 880 IU film-coated tablets + effervescent granules

Актонел Комби D 35 mg + 1000 mg / 880 IU филмирани таблетки + ефервесцентни гранули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 35 mg натриев ризедронат, (еквивалентен на 32,5 mg ризедронова киселина).

Всяко саше с ефервесцентни гранули съдържа 1000 mg калций (като 2 500 mg калциев карбонат) и 22 микрограма (880 IU) холекалциферол (витамин D₃).

Помощни вещества: Всяка филмирана таблетка съдържа 126 mg лактоза. Всяко саше с ефервесцентни гранули съдържа калий (163 mg), захароза (3,6 mg), соево масло (0,7 mg) и сорбитол (100 mg).

За пълнения списък на помощните вещества, вж. Раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Овална, светло-оранжева, филмирана таблетка с надпис „RSN” от едната страна и „35 mg” от другата.

Ефервесцентни гранули.

Бели ефервесцентни гранули.

ИЗПОЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Ред. №	20110044
Разрешение №	11-11768, 18. 01. 2011
Одобряване №	1

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 тазобедрените стави (вж. Раздел 5.1).

Актонел Комби D е предназначен само за приложение при клинично оценени пациенти, при които е преценено, че количествата включени калций и витамин D₃ ще осигурят адекватно заместване.

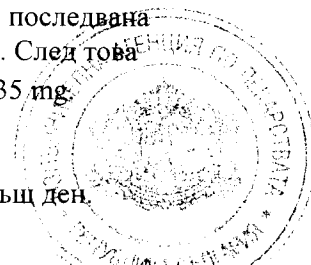
4.2 Дозировка и начин на приложение

Седмичната доза на Актонел Комби D се състои от 1 филмирана таблетка Актонел 35 mg и 6 сашета калций/витамин D₃ в кутия.

Препоръчителната доза при възрастни е 1 таблетка Актонел 35 mg през първия ден, последвана на следващия ден от 1 саше калций/витамин D₃ ежедневно в продължение на 6 дни. След това този 7-дневен цикъл се повтаря всяка седмица, като се започва с таблетка Актонел 35 mg.

Актонел 35 mg (светло-оранжева таблетка):

Таблетката Актонел 35 mg трябва да се приема перорално всяка седмица в един и същ ден.



Абсорбцията на натриев ризедронат се влияе от храна, поради което, с цел гарантиране на адекватна абсорбция, пациентите трябва да приемат таблетката Актонел 35 mg:

- Преди закуска: поне 30 минути преди първото хранене, други лекарствени продукти или напитка (различна от обикновена вода) за деня.

Таблетката трябва да се погълне цяла без да се смуче или дъвче. За да се подпомогне достигането на таблетката до стомаха, Актонел 35 mg трябва да се приема в правостоящо положение с чаша обикновена вода (≥ 120 ml). Пациентите не трябва да лягат в продължение на 30 минути след приемане на таблетката (вж. Раздел 4.4).

Калций/витамин D₃ (сашета):

Сашета калций/витамин D₃ трябва да се приемат всеки ден в течение на 6 дни седмично, като се започне в деня след приемането на таблетката Актонел 35 mg. Съдържанието на сашето трябва да се изсипе в чаша обикновена вода, да се разбърка и да се изпие незабавно, след като спрат да се образуват мехурчета.

В случай, че дозата на Актонел 35 mg бъде пропусната, пациентите трябва да получат указанията таблетката Актонел 35 mg да бъде приета сутринта на следващия ден съобразно указанията за дозиране. В този конкретен случай, пациентите трябва да приемат сашето с калций/витамин D₃ на следващия ден. На пациентите трябва да бъде разяснено никога да не приемат таблетка и саше в един и същ ден.

Ако се пропусне доза саше калций/витамин D₃, пациентът трябва да получи указания да продължи приемането на едно саше всеки ден, като се започне в деня, в който си спомни, че е пропуснал доза. Пациентите трябва да получат указания да не приемат 2 сашета в един и същ ден. Неизразходваните в края на седмичния цикъл сашета калций/витамин D₃ трябва да се изхвърлят.

Лица в напреднала възраст:

Не е необходима корекция на дозата, тъй като бионаличността, разпределението и елиминацията са сходни при лица в напреднала възраст (възраст > 60 години), с тези при по-млади индивиди. Това беше доказано и при лица в много напреднала възраст, на 75 и повече години в постменопаузната популация.

Бъбречни нарушения:

При пациенти с леко до умерено бъбречно нарушение не се налагат корекции на дозата. Прилагането на натриев ризедронат и калций/витамин D₃ е противопоказано при пациенти с тежки бъбречни нарушения (креатининов клирънс под 30ml/min) (вж. Раздели 4.3 и 5.2).

Деца:

Безопасността и ефективността на Актонел Комби D при деца и подрастващи не са установявани.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към натриев ризедронат, калциев карбонат, колекалциферол или което и да е от помощните вещества (по-специално соево масло).

Хипокалциемия (вж. Раздел 4.4)

Хиперкалциемия.

Хиперкалциурия

Заболявания и/или състояния (като продължителна имобилизация) свързани с хиперкалциемия и/или хиперкалциурия.

Нефролитиаза.

Бременност и кърмене.

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



Хипервитаминоза D.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Натриев ризедронат:

Храни, напитки (различни от чиста вода) и лекарствени продукти, съдържащи поливалентни катиони (като например калциев, магнезиев, железен и алуминиев), могат да нарушат абсорбцията на бисфосфонатите и не трябва да се приемат по едно и също време (вж. Раздел 4.5). Поради това, таблетката натриев ризедронат (светло-оранжева таблетка) трябва да се приема поне 30 минути преди първото хранене, други лекарствени продукти или напитки за деня (вж. Раздел 4.2).

Ефективността на бисфосфонатите при лечението на постменопаузна остеопороза е свързана с наличието на ниска костна минерална плътност (КМП) [Т-индекс на бедро или лумбален отдел на гръбнака $\leq -2,5$ стандартни отклонения (СО)] и/или чести фрактури.

Напредналата възраст или клиничните рискови фактори за фрактура сами по себе си не са достатъчни причини за започване на лечение на остеопорозата с бисфосфонат. Доказателствата в подкрепа на ефективността на бисфосфонатите, в това число натриев ризедронат при жени в много напреднала възраст (>80 години) са ограничени (вж. Раздел 5.1).

Бисфосфонатите са свързани с езофагит, гастрит, езофагеални улцерации и гастродуоденални улцерации. Поради това, трябва да се подхожда предпазливо:

- При пациенти с анамнеза за езофагеални нарушения забавящи езофагеалния пасаж или изпразване, напр. стриктури или ахалазия.
- При пациенти, които не са в състояние да стоят в изправено положение поне 30 минути след приемане на таблетата
- Ако ризедронат се дава на пациенти с активни или скорошни езофагеални или горни гастроинтестинални проблеми.

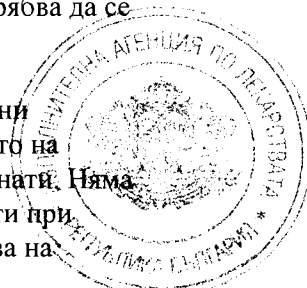
Изписващият лекарствения продукт трябва да подчертае на пациентите колко е важно да спазват указанията за дозиране и да следят за признаци и симптоми на евентуална езофагеална реакция. Пациентите трябва да получат указания да търсят навременна медицинска помощ, ако развият симптоми на езофагеално възпаление като дисфагия, болка при преглъщане, ретростернална болка или новопоявило се/влошило се парене зад гръдната кост.

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

Съобщава се за остеонекроза на челюстта, обикновено във връзка с екстракция на зъб и/или локална инфекция (включително остеомиелит) при пациенти с карцином получаващи терапевтични схеми включващи предимно интравенозно прилагани бисфосфонати. Много от пациентите са получавали също така химиотерапия и кортикостероиди. За остеонекроза на челюстта се съобщава и при пациенти с остеопороза получаващи перорални бисфосфонати.

Преди лечение с бисфосфонати при пациенти със съпътстващи рискови фактори (напр. карцином, химиотерапия, лъчетерапия, кортикостероиди, лоша хигиена на устата), трябва да се обсъди стоматологичен преглед и подходящо профилактично зъболечение.

Докато лечението е в ход, тези пациенти трябва при възможност да избягват инвазивни стоматологични процедури. Стоматологичните операции могат да влошат състоянието на пациенти, които развиват остеонекроза на челюстта по време на лечение с бисфосфонати. Няма налична информация, подсказваща дали прекратяването на лечението с бисфосфонати при пациенти, нуждаещи се от стоматологични процедури, снижава риска от остеонекроза на



челюстта. Водеща в терапевтичния план на всеки пациент е клиничната преценка на лекуващия лекар въз основа на индивидуална оценка на съотношението полза/риск.

При пациенти с леко до умерено бъбречно нарушение или анамнеза за абсорбционна или бъбречна хиперкалциурия, нефрокалциноза, образуване на бъбречни камъни, или хипофосфатемия, трябва редовно да се следят бъбречната функция, калций и фосфати в серума и урината.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени заболявания на галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Калциев карбонат/витамин D3:

Витамин D3 трябва да се прилага предпазливо при пациенти с нарушена бъбречна функция, като повлияването на нивата на калций и фосфати трябва да се следи. Трябва да се има предвид риска от неконтролирани калцификации. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, витамин D под формата на колекалциферол не се метаболизира нормално и трябва да се използва друга форма на витамин D (вж. Раздел 4.3).

По време на дългосрочно лечение, нивата на калций в серума и урината трябва да се проследяват и бъбречната функция трябва да се контролира чрез изследване на серумния креатинин. Проследяването е особено важно при пациенти в напреднала възраст на съпътстваща терапия със сърдечни глюкозиди или диуретици (вж. Раздел 4.5) и при пациенти с висока склонност към образуване на камъни. Терапията трябва да се ограничи или спре, ако уринарният калций надвиши 7,5 mmol/24 часа (300 mg/24 часа). В случаи на хиперкалциемия или признаци на нарушена бъбречна функция, лечението със сашетата калций/витамин D3 трябва да се прекрати.

Дозата на витамин D3 в сашетата трябва да се вземе под внимание при предписване на други лекарства, съдържащи витамин D. Допълнителните дози калций или витамин D трябва да се следят стриктно от медицинско лице. В подобни случаи е необходимо често да се следи нивото на серумния калций и уринарната екскреция на калций.

Сашетата калций/витамин D3 трябва да се прилагат предпазливо при пациенти, страдащи от саркоидоза, поради опасност от засилен метаболизъм на витамин D до неговия активен метаболит. При тези пациенти трябва да се наблюдава нивото на серумния калций и уринарната екскреция на калций.

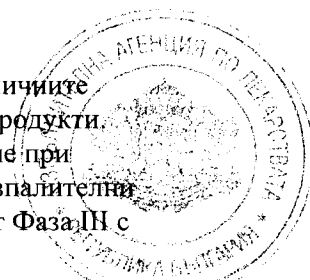
Сашета калций/витамин D3 трябва да се прилагат предпазливо при обездвижени пациенти с остеопороза поради повишен риск от хиперкалциемия. Лечението с калций/витамин D3 може да се спре при продължително обездвижване и трябва да се продължи едва след раздвижването на пациента.

Този лекарствен продукт съдържа сорбитол и захароза. Пациентите с редки наследствени заболявания на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захараза-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Натриев ризедронат:

Не са извършвани официални изследвания на взаимодействията, но по време на клиничните изпитания не бяха открити клинично значими взаимодействия с други лекарствени продукти. По време на проучванията от Фаза III върху натриев ризедронат с ежедневно дозиране при остеопороза, бяха докладвани ацетилсалицилова киселина и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) съответно 33% и 45% от пациентите. По време на проучването от Фаза III с



прием веднъж седмично, ацетилсалицилова киселина или НСПВС бяха отчетени съответно при 57% и 40% от пациентите. Сред редовно употребяващите ацетилсалицилова киселина или НСПВС (3 или повече дни от седмицата), честотата на нежелани лекарствени реакции от страна на горните етажи на храносмилателната система при пациентите лекувани с натриев ризедронат беше сходна с тази при контролните пациенти.

Ако се прецени за уместно, натриев ризедронат може да се прилага съвместно с допълнителни естрогени.

Съвместното приемане с лекарствени продукти съдържащи поливалентни катиони (напр. калциев, магнезиев, железен и алуминиев) нарушава абсорбцията на натриев ризедронат (вж. Раздел 4.4).

Натриев ризедронат няма системен метаболизъм, не стимулира цитохром Р450 ензимите и е свързан с протеините в ниска степен.

Калциев карбонат/витамин D₃:

Тиазидните диуретици понижават бъбречната екскреция на калций. Поради повишен риск от хиперкалциемия, редовно трябва да се следи серумното ниво на калций при съвместна употреба с тиазидни диуретици.

Системно приложените кортикостероиди понижават калциевата абсорбция. По време на съвместно приложение може да се наложи увеличаване дозата на калций.

Калциевият карбонат може да наруши абсорбцията на съвместно приложените тетрациклинови препарати. Поради това, тетрациклиновите препарати трябва да се прилагат поне 2 часа преди или 4 до 6 часа след перорален прием на калциев карбонат /витамин D₃.

Хиперкалциемията може да повиши токсичността на дигиталис и други сърдечни глюкозиди (опасност от дисритмия) по време на лечение с калций комбиниран с витамин D₃. Подобни пациенти трябва да бъдат проследявани по отношение електрокардиограма (ЕКГ) и нива на серумния калций.

Ако същевременно се използва натриев флуорид, този препарат трябва да се прилага най-малко 3 часа преди приема на калциев карбонат/витамин D₃, тъй като може да се понижи стомашно-чревната абсорбция.

Оксаловата киселина (съдържаща се в спанак и ревен) и инозитол (съдържащ се в пълнозърнестите закуски) могат да инхибират абсорбцията на калций образувайки неразтворими съединения с калциевите йони. Пациентите не трябва да приемат калциеви продукти в рамките на 2 часа от прием на храни с висока концентрация на оксалова киселина и инозитол.

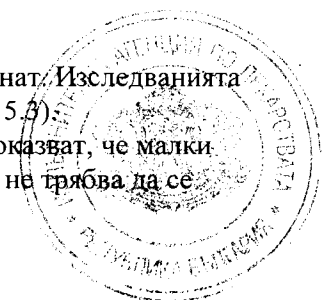
Едновременното лечение с йонообменни смоли като cholestyramine или лаксативи като течен парафин могат да понижат стомашно-чревната абсорбция на витамин D.

4.6 Бременност и кърмене

Този лекарствен продукт е противопоказан по време на бременност и кърмене (вж. Раздел 4.3).

Натриев ризедронат:

Липсват надеждни данни за лечението на бременни жени с натриев ризедронат. Изследванията върху животни демонстрираха репродуктивни токсични ефекти (вж. Раздел 5.3). Потенциалният риск за хора е неизвестен. Изследванията върху животни показват, че малки количества натриев ризедронат преминават в кърмата. Натриев ризедронат не трябва да се използва по време на бременност или от кърмачки.



Калциев карбонат/витамин D₃:

По време на бременност дневният прием не трябва да надвишава 1500 mg калций и 600 IU колекалциферол (15 µg витамин D₃). Няма данни витамин D в терапевтични дози да е тератогенен при хора. Изследванията върху животни показаха репродуктивна токсичност при високи дози витамин D. При бременни жени предозирането с калций и витамин D трябва да се избягва, тъй като постоянната хиперкалциемия е свързана с нежелани ефекти върху развиващия се плод. Калций и витамин D 3 преминават в кърмата. Гранулите в доза калциев карбонат 2500 mg/витамин D₃ 880 IU не трябва да се прилагат по време на бременност и кърмене.

4.7 Ефекти 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

Натриев ризедронат:

Натриев ризедронат беше изследван в хода на клинични проучвания от фаза III, включващи над 15000 пациенти. Повече от нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани по време на клиничните изпитания, бяха леки до умерени по тежест и обикновено не налагаха прекратяване на лечението.

Нежеланите реакции докладвани при клиничните проучвания от фаза III след постменопаузни жени с остеопороза, лекувани в продължение на до 36 месеца с натриев ризедронат 5mg/ден (n=5020) или плацебо (n=5048) и приети за вероятно или евентуално свързани с натриев ризедронат са изредени по-долу, като се използва следната конвенция (честотите спрямо плацебо са дадени в скоби): много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$; $< 1/10$); не чести ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$).

Нарушения на нервната система:

Чести: главоболие (1,8% спрямо 1,4%)

Нарушения на очите:

Не чести: ирит*

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: констипация (5,0% спрямо 4,8%), диспепсия (4,5% спрямо 4,1%), гадене (4,3% спрямо 4,0%), коремни болки (3,5% спрямо 3,3%), диария (3,0% спрямо 2,7%)

Не чести: гастрит (0,9% спрямо 0,7%), езофагит (0,9% спрямо 0,9%), дисфагия (0,4% спрямо 0,2%), дуоденит (0,2% спрямо 0,1%), езофагеална язва (0,2% спрямо 0,2%)

Редки: глосит ($< 0,1\%$ спрямо 0,1%), езофагеална стриктура ($< 0,1\%$ спрямо 0,0%),

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан нарушения:

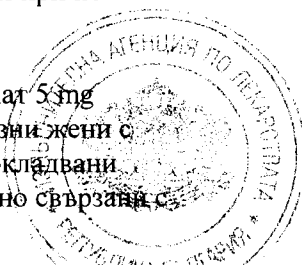
Чести: мускулно-скелетна болка (2,1% спрямо 1,9%)

Изследвания:

Редки: абнормни чернодробни функционални изследвания*

* Без достоверни случаи при проучванията от фаза III върху остеопороза; честотата се базира върху находка от изследвания за нежелани реакции/лабораторни промени/алергия при по-ранни клинични проучвания.

При едногодишно двойно сляпо мултицентрово проучване, сравняващо ризедронат 5mg дневно (n= 480) и натриев ризедронат 35 mg седмично (n=485) сред постменопаузни жени с остеопороза, общите профили на безопасност и поносимост бяха сходни. Бяха докладвани следните нежелани реакции приети от изследователите за вероятно или евентуално свързани с:



лекарството (честота по-висока при групата на ризедронат 35 mg в сравнение с тази на натриев ризедронат 5 mg): стомашно-чревни нарушения (1,6% спрямо 1,0%) и болка (1,2% спрямо 0,8%).

Лабораторна находка: Ранни, преходни, безсимптомни и леки понижения в нивата на серумния калций и фосфати бяха отбелязани при някои пациенти.

След излизането на пазара бяха докладвани следните нежелани лекарствени реакции (неизвестна честота):

Нарушения на очите:
ирит, увеит.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:
остеонекроза на челюстта

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:
свръхчувствителност и кожни реакции, включително ангиоедем, генерализиран обрив, уртикария и булозни кожни реакции, някои от които тежки, включително отделни съобщения за синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза загуба на коса.

Нарушения на имунната система:
анафилактична реакция

Хепатобилиарни нарушения:
тежки чернодробни разстройства. В повечето от докладваните случаи пациентите са били лекувани също и с други продукти известни като причинители на чернодробни нарушения.

Калциев карбонат/витамин D₃:
Нежеланите реакции са изредени по-долу функционално и по системи и органи съобразно конвенцията: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$; $< 1/10$); не чести ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$; $< 1/1,000$); много редки ($< 1/10000$).

Нарушения на метаболизма и храненето
Не чести: Хиперкалциемия и хиперкалциурия.

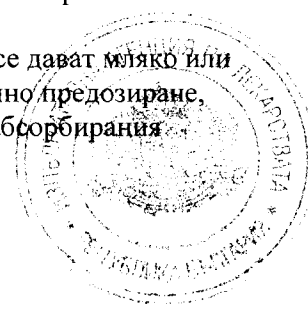
Стомашно-чревни нарушения
Редки: Констипация, флатуленция, гадене, коремни болки и диария.

Нарушения на кожата и подкожието
Редки: Сърбеж, обрив и уртикария.

4.9 Предозиране

Натриев ризедронат:
Няма специфична информация относно лечението на предозиране с натриев ризедронат. При сериозно предозиране могат да се очакват понижения на серумния калций. При някои от тези пациенти могат да се появят признаци и симптоми на хипокалциемия. За свързване на натриев ризедронат и понижаване абсорбцията му трябва да се дават мляко или антиациди съдържащи магнезий, калций или алуминий. В случаи на значително предозиране, може да се обмисли извършването на стомашен лаваж за отстраняване на неабсорбирания натриев ризедронат.

Калциев карбонат/витамин D₃:



Предозирането може да доведе до хипервитаминоза, хиперкалциурия и хиперкалциемия. Симптомите на хиперкалциемия могат да включват анорексия, жажда, гадене, повръщане, констипация, коремни болки, мускулна слабост, отпадналост, психични нарушения, полидипсия, полиурия, болки в костите, нефрокалциноза, бъбречни камъни и в тежки случаи сърдечна аритмия. Екстремната хиперкалциемия може да доведе до кома и смърт. Постоянно високите нива на калций могат да доведат до необратими бъбречни увреждания и мекотъканна калцификация.

Лечение на хиперкалциемията: Лечението с калций трябва да се преустанови. Лечението с тиазидни диуретици, литий, витамин А, витамин D₃ и сърдечни глюкозиди също трябва да се прекрати. Изпразване на стомаха при пациенти в нарушено съзнание. Рехидратация и, съобразно тежестта, изолирано или комбинирано лечение с бримкови диуретици, бисфосфонати, калцитонин и кортикостероиди. Трябва да се следят серумните електролити, бъбречната функция и диурезата. В тежките случаи трябва да се проследява ЕКГ и централно венозно налягане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

Бисфосфонати, комбинации, АТС код: M05BB04.

Натриев ризедронат:

Натриев ризедронат 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 натриев ризедронат демонстрира мощна анти-остеокластна и антирезорбтивна активност, както и дозозависимо увеличение на костната маса и биомеханичната скелетна здравина. Активността на натриев 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. Сnižенията в биохимичните маркери на костен обмен след 12 месеца бяха сходни при натриев ризедронат 35 mg седмично и натриев ризедронат 5 mg ежедневно.

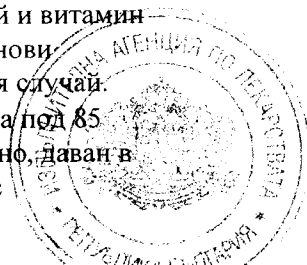
Лечение на постменопаузна остеопороза:

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

Въз основа на ефектите върху средната промяна в костната минерална плътност (КМП) в поясния отдел на гръбнака, беше доказано, че натриев ризедронат 35 mg седмично (n=485) е еквивалентен на натриев ризедронат 5 mg ежедневно (n=480) по време на едногодишно двойно слъпо мултицентрово проучване сред постменопаузни жени с остеопороза.

Клиничната програма за натриев ризедронат, прилаган веднъж дневно, проучи ефекта от натриев ризедронат върху риска от тазобедрени и прешленни фрактури и включваше жени в началото и в края на менопаузата, с и без фрактури. Във всички групи бяха изпитани дневни дози от 2,5 mg и 5 mg, включително и в контролните групи, които получаваха калций и витамин D (ако нивата в началото се окажеха ниски). Абсолютният и относителният риск от нови вертебрални фрактури се определяше чрез прилагане на анализ на времето до първия случай.

- Две плацебо-контролирани проучвания (n = 3661) включиха жени след менопауза под 85 годишна възраст с вертебрални фрактури в началото. Натриев ризедронат 5 mg дневно, даван в продължение на 3 години намали риска от нови вертебрални фрактури в сравнение с



контролната група. При жени със съответно поне 2 или поне една вертебрални фрактури, снижението на относителния риск беше съответно 49% и 41% (честота на нови вертебрални фрактури с натриев ризедронат, съответно 18,1% и 11,3%, а с плацебо 29,0% и 16,3%). Ефектът от лечението се наблюдава в края на първата година от лечението. Демонстрирани бяха преимущества също и при жени с множествени фрактури в началото. Също така, натриев ризедронат 5 mg дневно намали годишната загуба на ръст в сравнение с контролната група.

- Две следващи плацебо-контролирани проучвания обхванаха жени след менопауза над 70 години с или без вертебрални фрактури в началото. Жените на възраст 70-79 години бяха включени КМП Т-индекс на бедрената шийка $< -3SD$ (диапазон на производителя, т.е. $-2,5 SD$ при използване на NHANES III) и поне един допълнителен рисков фактор. Жените ≥ 80 години можеха да бъдат включвани въз основа на поне един извънскелетен рисков фактор за тазобедрена фрактура или ниска костна плътност в бедрената шийка. Статистическа значимост на ефективността от натриев ризедронат, спрямо плацебо се достига само, когато двете терапевтични групи 2,5 mg и 5 mg се обединят. Следващите резултати се базират само върху *a-posteriori* анализ на подгрупите дефинирани по клинична практика и съвременните определения на остеопорозата:

- В подгрупата пациенти с КМП Т-индекс на бедрената шийка $\leq -2,5 SD$ (NHANES III) и поне една вертебрална фрактура в началото, натриев ризедронат даван в продължение на 3 години намали риска от тазобедрени фрактури с 46% в сравнение с контролната група (честота на тазобедрени фрактури при комбиниране на групите натриев ризедронат 2,5 mg и 5 mg 3,8%, плацебо 7,4%);

- Информацията показва, че при лица в напреднала възраст (≥ 80 години) може да се наблюдава защита по-ограничена от тази. Това може би се дължи на увеличаващото се значение на извънскелетните фактори за тазобедрена фрактура с увеличаването на възрастта.

При тези проучвания, информацията анализирана като вторична цел показва снижение на риска от нови вертебрални фрактури при пациенти с нисък КМП индекс на бедрената шийка без вертебрални фрактури и при пациенти с нисък КМП индекс на бедрената шийка с или без вертебрални фрактури.

- Натриев ризедронат 5 mg дневно, даван в продължение на 3 години, увеличи КМП спрямо контролната група в областта на поясните прешлени, бедрената шийка, трохантерите и китката и запази костната плътност в тялото на лъчевата кост.

- При едногодишно проследяване без терапия след три години лечение с натриев ризедронат 5 mg дневно, налице беше бърза обратимост на супресивния ефект на натриев ризедроната върху скоростта на костния обмен.

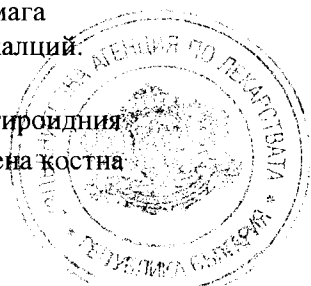
- Костните проби от биопсиите на постменопаузни жени след менопауза третирани с натриев ризедронат 5 mg дневно в продължение на 2 до 3 години, показват очакваното умерено намаление на костния обмен. Костната тъкан образувана по време на лечението с натриев ризедронат е с нормална ламеларна структура и костна минерализация. Тези данни заедно с намалената честота на фрактури свързани с остеопороза във вертебралната област при жени с остеопороза видимо не сочат вреден ефект върху качеството на костите.

- Ендоскопската находка при голям брой пациенти с различни умерени до тежки гастро-интестинални оплаквания в групите на натриев ризедронат и контролата, не показва данни за свързани с лечението стомашни, дуоденални или езофагеални язви и в двете групи, въпреки че в групата на натриев ризедронат в редки случаи се наблюдава дуоденит.

Калциев карбонат/витамин D₃:

В случаи на калциев дефицит, добавъчният перорален прием на калций подпомага реминерализацията на скелета. Витамин D₃ повишава чревната абсорбция на калций.

Приемането на калций и витамин D₃ противодейства на повишението на паратироидния хормон (ПТХ), което се предизвиква от калциев недостиг, а това води до усилен костна резорбция.



Клинично проучване сред пациенти в домове за възрастни страдащи от недостиг на витамин D сочи, че ежедневният прием на ефервесцентни гранули от 1000 mg калций/880 IU колекалциферол в продължение на 6 месеца нормализира стойностите на 25-хидроксилирания метаболит на витамин D₃ и снижава вторичния хиперпаратироидизъм.

5.2 Фармакокинетични свойства

Натриев ризедронат:

Абсорбция: Абсорбцията на натриев ризедронат след перорална доза е относително бърза ($t_{\max} \sim 1$ час) и е независима от дозата в рамките на изследвания дозов диапазон (проучване с еднократно дозиране 2,5 до 30 mg; проучвания с многократно дозиране 2,5 до 5 mg дневно и до 50 mg седмична доза). Средната перорална бионаличност на таблетките е 0,63% и се понижава, когато натриев ризедронат се приема с храна. Бионаличността е сходна при мъже и жени.

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

Метаболизъм: Няма данни за системен метаболизъм на натриев ризедронат.

Елиминиране: Приблизително половината от абсорбираната доза натриев ризедронат 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 в следствие абсорбция в костите. Бъбречният клирънс е независим от концентрацията и съществува линейна зависимост между бъбречния клирънс и креатининовия клирънс. Неабсорбираният натриев ризедронат се елиминира непроменен в изпражненията. След перорално приложение, кривата концентрация-време показва три елиминационни фази с краен полуживот от 480 часа.

Специални 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 явления от страна на храносмилателната система при пациентите лекувани с натриев ризедронат се оказва подобна на тази при пациентите от контролната група.

Калциев карбонат:

Абсорбция: По време на разтварянето, калциевата сол съдържаща се в ефервесцентните гранули се трансформира в калциев цитрат. Калциевият цитрат се абсорбира добре, приблизително 30% до 40% от приетата доза.

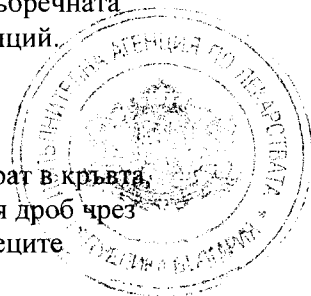
Разпределение и метаболизъм: 99% от калцият в организма се концентрира в твърдите структури на костите и зъбите. Останалият 1% се намира в интра- и екстрацелуларните течности. Около 50% от общото съдържание на калций в кръвта е във физиологично активна йонизирана форма с около 10% в комплекс с цитрат, фосфат или други аниони, а останалите 40% са свързани с протеините, главно албумина.

Елиминиране: Калцият се елиминира чрез изпражненията, урината и потта. Бъбречната екскреция зависи от гломерулната филтрация и тубулната реабсорбция на калций.

Витамин D₃:

Абсорбция: Витамин D се абсорбира добре в тънките черва.

Разпределение и метаболизъм: Колекалциферол и метаболитите му циркулират в кръвта, свързани със специфичен глобулин. Колекалциферол се преобразува в черния дроб чрез хидроксилиране до активна форма 25-hydroxycolecalfiferol. След това в бъбреците



допълнително се преобразува до *1,25 hydroxycolecalciferol*. *1,25 hydroxycolecalciferol* е метаболитът, отговарящ за повишаване абсорбцията на калций. Количеството витамин D, което не се метаболизира, се складира в мастната и мускулната тъкан.

Елиминация: Витамин D се екскретира в изпражненията и урината.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Натриев ризедронат:

По време на токсикологични изследвания върху плъхове и кучета, бяха наблюдавани дозозависими чернодробни токсични ефекти на натриев ризедронат, предимно под формата на ензимни повишения при хистологичните промени у плъхове. Клиничната значимост на тези наблюдения е неизвестна. Тестикуларна токсичност възникна при плъхове и кучета при експозиции приети за прекомерни в сравнение с човешките терапевтични експозиции. 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 третираните 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. Изследванията върху генотоксичността и карциногенезата, не показват никакъв специален риск за хора.

Калциев карбонат/витамин D₃:

В дози далеч по-високи от човешкия терапевтичен диапазон, при изследвания върху животни беше наблюдавана тератогенност (вж. Раздел 4.6). Няма допълнителна достоверна информация свързана с оценката на безопасността, допълваща казаното в други раздели на КХП.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Филмирана таблетка:

Сърцевина:

Лактоза монохидрат,

Целулоза, микрокристална,

Кросповидон А,

Магнезиев стеарат.

Филмово покритие:

Хипромелоза,

Макрогол,

Хидроксипропилцелулоза,

Силиконов диоксид ,

Титанов диоксид (E171),

Жълт железен оксид (E172),

Червен железен оксид (E172).

Ефервесцентни гранули:

Лимонена киселина, безводна

Ябълчна киселина,

Глюконолактон,

Малтодекстрин,

Натриев цикламат,

Захарин натрий,



Сорбитол Е 420,
Манитол Е 421,
Глюконолактон,
Декстрин,
Арабска гума,
Натурални лимонови масла,
Натурален вкус на зелен лимон,
Оризovo нишесте,
Калиев карбонат,
 α -Токоферол рацемат,
Соево масло, хидрогенирано
Желатин,
Захароза,
Царевично нишесте

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Комбинираната опаковка се състои от външна картонена кутия, съдържаща седмични дози (картонени кутии).

Всяка седмична доза съдържа:

Прозрачен блистер ПВ/алуминиево фолио, съдържащ 1 таблетка

6 сашета (хартия ламинирана с алуминиево фолио), съдържащи ефервесцентни гранули

Размери на опаковката:

1 седмична доза: 1х(1 филмирана таблетка + ефервесцентни гранули в 6 сашета)

2 седмични дози: 2х(1 филмирана таблетка + ефервесцентни гранули в 6 сашета)

4 седмични дози: 4х(1 филмирана таблетка + ефервесцентни гранули в 6 сашета)

3х4 седмични дози: 12х (1 филмирана таблетка + ефервесцентни гранули в 6 сашета)

4х4 седмични дози: 16х (1 филмирана таблетка + ефервесцентни гранули в 6 сашета)

Не всички видове опаковки могат да са налични за продажба.

6.6 Специални указания за изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Санофи-Авентис България ЕООД
1303 София, бул.Ал.Стамболийски 103
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**

25-10-2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

25-10-2010

