

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**  
**RISELIB film coated tablets 35mg/tab**  
**RISEDRONATE SODIUM**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

RISELIB.

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 35 mg νατριούχου ρισεδρονάτης (ισοδυναμεί με 32,5 mg ρισεδρονικό οξύ).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

**4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος των σπονδυλικών καταγμάτων. Θεραπεία της εγκατεστημένης μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος των καταγμάτων του ισχίου (βλ. παρ. 5.1.).

Θεραπεία της οστεοπόρωσης σε άνδρες με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων (βλ. παρ. 5.1.).

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η συνιστώμενη δόση σε ενήλικες είναι ένα δισκίο των 35 mg από το στόμα μία φορά την εβδομάδα. Το δισκίο θα πρέπει να λαμβάνεται την ίδια ημέρα κάθε εβδομάδας.

Η απορρόφηση της νατριούχου ρισεδρονάτης επηρεάζεται από την τροφή, συνεπώς για τη διασφάλιση της επαρκούς απορρόφησης οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν το δισκίο Riselib των 35 mg:

- Πριν από το πρωινό: 30 λεπτά τουλάχιστον πριν από τη λήψη της πρώτης τροφής, άλλου φαρμακευτικού προϊόντος ή υγρού (εκτός από σκέτο νερό) της ημέρας.

Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται ώστε εφόσον παραλειφθεί μια δόση, θα πρέπει να λάβουν ένα δισκίο Riselib των 35 mg την ημέρα που θα γίνει αντιληπτό. Στη συνέχεια, οι ασθενείς πρέπει να επανέλθουν στη λήψη του ενός δισκίου μία φορά την εβδομάδα, κατά την ημέρα που λαμβάνεται κανονικά το δισκίο. Την ίδια μέρα δεν πρέπει να λαμβάνονται δύο δισκία.

Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο και να μην απομυζάται ή μασάται. Προκειμένου να διευκολυνθεί η μεταφορά του δισκίου στο στομάχο, το δισκίο Riselib των 35 mg θα πρέπει να ληφθεί σε όρθια θέση με ένα ποτήρι σκέτο νερό ( $\geq$  120ml). Μετά τη λήψη του δισκίου οι ασθενείς δεν πρέπει να ξαπλώνουν για τα επόμενα 30 λεπτά (βλέπε κεφ. 4.4).

Θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο λήψης συμπληρωματικού ασβεστίου και βιταμίνης D εφόσον η διαιτητική πρόσληψη είναι ανεπαρκής.

*Ηλικιωμένοι:* Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας επειδή η βιοδιαθεσιμότητα, η κατανομή και η απέκκριση ήταν παρόμοιες στους ηλικιωμένους (ηλικίας  $>60$  ετών) και τους νεότερους ασθενείς.

Αυτό έχει τεκμηριωθεί επίσης και σε υπερήλικες, ηλικίας 75ετών και άνω, μετεμμηνοπαυσιακούς ασθενείς.

*Νεφρική δυσλειτουργία:* Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας στους ασθενείς εκείνους, οι οποίοι έχουν ήπιας έως μέτριας μορφής νεφρική δυσλειτουργία. Η χρήση της νατριούχου ρισεδρονάτης αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30ml/λεπτό) (βλ. Παρ. 4.3 και 5.2).

*Παιδιά:* Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του δισκίου Riselib των 35 mg δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε παιδιά και εφήβους.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Γνωστή υπερευαισθησία στη νατριούχο ρισεδρονάτη ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Υπασβεστιαμία (βλέπε παρ. 4.4).

Κύηση και γαλουχία.

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης  $< 30$ ml/λεπτό).

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Τρόφιμα, υγρά (εκτός από το σκέτο νερό) και φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα (όπως είναι το ασβέστιο, το μαγνήσιο, ο σίδηρος και το αργίλιο) παρεμποδίζουν την απορρόφηση των διφωσφονικών και δεν πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα με το δισκίο Riselib των 35 mg (βλ. παρ. 4.5). Προκειμένου να επιτευχθεί η επιδιωκόμενη αποτελεσματικότητα, είναι αναγκαία η αυστηρή τήρηση των δοσολογικών συστάσεων (βλ. παρ.4.2).

Η αποτελεσματικότητα των διφωσφονικών στη θεραπεία της οστεοπόρωσης σχετίζεται με την παρουσία χαμηλής οστικής πυκνότητας και/ή τα εμφανή κατάγματα.

Η μεγάλη ηλικία ή οι κλινικοί παράγοντες κινδύνου για κατάγματα δεν αποτελούν από μόνα τους επαρκή λόγο έναρξης θεραπείας της οστεοπόρωσης με κάποιο διφωσφονικό.

Σε υπερήλικες (ηλικίας  $>80$  ετών) τα δεδομένα για την υποστήριξη της αποτελεσματικότητας των διφωσφονικών, συμπεριλαμβανομένης και της ρισεδρονάτης, είναι περιορισμένα (βλ. παρ. 5.1).

Ορισμένα διφωσφονικά έχουν συσχετισθεί με οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα, οισοφαγικές εξελκώσεις και γαστροδωδεκαδακτυλικές εξελκώσεις. Επομένως, απαιτείται προσοχή:

- Σε ασθενείς που έχουν ιστορικό οισοφαγικών βλαβών, οι οποίες καθυστερούν τη διέλευση από τον οισοφάγο ή την κένωση του οισοφάγου π.χ. στένωση ή αχαλασία
- Σε ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να παραμείνουν σε όρθια θέση για τουλάχιστον 30 λεπτά μετά τη λήψη του δισκίου
- Εάν η ρισεδρονάτη χορηγείται σε ασθενείς με ενεργά ή πρόσφατα προβλήματα του οισοφάγου ή του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος.

Οι γιατροί οι οποίοι συνταγογραφούν το φάρμακο πρέπει να τονίζουν τη σημασία των οδηγιών χορήγησης σε αυτούς τους ασθενείς καθώς και της επαγρύπνησης όσον αφορά σημεία και συμπτώματα πιθανής οισοφαγικής αντίδρασης. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να ζητήσουν έγκαιρα ιατρική φροντίδα εάν εμφανίσουν συμπτώματα οισοφαγικού ερεθισμού όπως δυσφαγία, πόνο κατά την κατάποση, οπισθοστερνικό πόνο ή νέο /επιδεινωθέν αίσθημα καύσου.

Η υπασβεστιαμία πρέπει να θεραπεύεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με το δισκίο Riselib των 35 mg. Άλλες διαταραχές του μεταβολισμού των οστών και των μετάλλων (π.χ. δυσλειτουργία του παραθυρεοειδούς, υποβιταμίνωση D) πρέπει να θεραπεύονται κατά την έναρξη της θεραπείας με το δισκίο Riselib των 35 mg.

Σε ασθενείς με καρκίνο οι οποίοι λαμβάνουν θεραπευτικά σχήματα κυρίως ενδοφλεβίως χορηγούμενων διφωσφονικών έχει αναφερθεί οστεονέκρωση της γνάθου, η οποία γενικά σχετίζεται με εξαγωγή οδόντων και/ή τοπική λοίμωξη (συμπεριλαμβάνεται η οστεομυελίτιδα).

Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς λάμβαναν επίσης χημειοθεραπεία και κορτικοστεροειδή. Οστεονέκρωση της γνάθου έχει αναφερθεί και σε ασθενείς με οστεοπόρωση που λαμβάνουν διφωσφονικά από το στόμα.

Εξέταση των οδόντων με κατάλληλη προληπτική οδοντιατρική θα πρέπει να προηγείται της θεραπείας με διφωσφονικά σε ασθενείς με συνακόλουθους παράγοντες κινδύνου (π.χ. καρκίνο, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, φτωχή στοματική υγιεινή).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν επεμβατικούς οδοντικούς χειρισμούς, εάν αυτό είναι εφικτό. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν οστεονέκρωση της γνάθου κατά τη διάρκεια θεραπείας με διφωσφονικά, η κατάσταση μπορεί να επιδεινωθεί με οδοντιατρικό χειρουργείο. Σε ασθενείς στους οποίους είναι απαραίτητοι οι οδοντικοί χειρισμοί δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα προκειμένου να υποδειχθεί εάν η διακοπή της θεραπείας με διφωσφονικά μειώνει τον κίνδυνο οστεονέκρωσης της γνάθου.

Η κλινική κρίση του θεράποντος ιατρού θα πρέπει να καθορίζει το σχέδιο διαχείρισης κάθε ασθενή βάσει της εξατομικευμένης αξιολόγησης οφέλους/κινδύνου.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν διεξήχθησαν συμβατικές μελέτες αλληλεπίδρασης, ωστόσο κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών δεν βρέθηκαν κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Στις μελέτες φάσης III για την οστεοπόρωση με ημερήσια χορήγηση νατριούχου ρισεδρονάτης, αναφέρθηκε η χρήση ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή Μη Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών Φαρμάκων (ΜΣΑΦ) από το 33% και 45% των ασθενών, αντίστοιχα. Στη μελέτη φάσης III με χορήγηση μία φορά την εβδομάδα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αναφέρθηκε η χρήση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή ΜΣΑΦ από το 57% και το 40% των ασθενών, αντίστοιχα. Μεταξύ των τακτικών χρηστών ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή ΜΣΑΦ (3 ή περισσότερες ημέρες ανά εβδομάδα) η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με νατριούχο ρισεδρονάτη ήταν παρόμοια με εκείνη των ασθενών που ανήκαν στην ομάδα ελέγχου.

Εάν θεωρείται απαραίτητο, η νατριούχος ρισεδρονάτη μπορεί να χορηγείται μαζί με οιστρογόνα (αφορά μόνο στις γυναίκες).

Η συγχορήγηση φαρμάκων που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα (π.χ. ασβέστιο, μαγνήσιο, σίδηρο και αργίλιο) παρεμποδίζει την απορρόφηση της νατριούχου ρισεδρονάτης (βλ. παρ. 4.4).

Η νατριούχος ρισεδρονάτη δε μεταβολίζεται συστηματικά, δεν επάγει τα ένζυμα του κυτοχρώματος Ρ450, και δεσμεύεται σε μικρό βαθμό από τις πρωτεΐνες.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της νατριούχου ρισεδρονάτης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (βλ. παρ. 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν ότι ένα μικρό ποσό νατριούχου ρισεδρονάτης περνάει στο μητρικό γάλα.

Η νατριούχος ρισεδρονάτη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση ή τη γαλουχία.

#### **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.**

Δεν παρατηρήθηκε κάποια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η νατριούχος ρισεδρονάτη διερευνήθηκε σε κλινικές μελέτες φάσης III, στις οποίες συμμετείχαν περισσότεροι από 1500 ασθενείς. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών ήταν ήπιας ως μέτριας σοβαρότητας και συνήθως δεν απαιτήθηκε διακοπή της αγωγής.

Ανεπιθύμητα συμβάματα αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες φάσης III σε

μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, οι οποίες αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για διάστημα έως 36 μηνών με 5 mg νατριούχου ρισεδρονάτης την ημέρα (n=5020) ή με εικονικό φάρμακο (n=5048) και τα οποία θεωρείται ότι πιθανόν έχουν σχέση με τη νατριούχο ρισεδρονάτη καταγράφονται παρακάτω, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη κατάταξη (η συχνότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου εμφανίζεται σε παρένθεση): πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ).

*Διαταραχές του νευρικού συστήματος:*

Συχνές: Κεφαλαλγία (1,8% έναντι 1,4%)

*Οφθαλμικές διαταραχές:*

Όχι συχνές: Ιρίτιδα\*

*Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:*

Συχνές: Δυσκοιλιότητα (5% έναντι 4,8%), δυσπεψία (4,5% έναντι 4,1%), ναυτία (4,3% έναντι 4,0%), κοιλιακό άλγος (3,5% έναντι 3,3%), διάρροια (3% έναντι 2,7%).

Όχι συχνές: Γαστρίτιδα (0,9% έναντι 0,7%), οισοφαγίτιδα (0,9% έναντι 0,9%), δυσφαγία (0,4% έναντι 0,2%), δωδεκαδακτυλίτιδα (0,2% έναντι 0,1%), έλκος οισοφάγου (0,2% έναντι 0,2%).

Σπάνιες: Γλωσσίτιδα ( $< 0,1\%$  έναντι 0,1%), στένωση οισοφάγου (0,1% έναντι 0,0%).

*Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:*

Συχνές: Μυοσκελετικό άλγος (2,1% έναντι 1,9%).

*Έρευνες:*

Σπάνιες: Μη φυσιολογικές δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας\*

\*Η συχνότητα δεν προκύπτει από τις μελέτες οστεοπόρωσης φάσης III. Η συχνότητα βασίζεται σε ευρήματα ανεπιθύμητων συμβαμάτων/εργαστηριακών/επανεκτίμησης αμφισβητούμενων αποτελεσμάτων από προηγούμενες κλινικές μελέτες.

Σε μια διπλή-τυφλή, πολυκεντρική μελέτη, διάρκειας ενός έτους όπου έγινε σύγκριση μεταξύ των 5 mg νατριούχου ρισεδρονάτης ημερησίως (n=480) και των 35 mg νατριούχου ρισεδρονάτης εβδομαδιαία (n=485) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, αποδείχθηκε ότι τα προφίλ ασφαλείας και ανοχής στο σύνολό τους ήταν παρόμοια. Επιπλέον αναφέρθηκαν τα ακόλουθα ανεπιθύμητα συμβάματα, τα οποία, κατά τους ερευνητές, θεωρείται ότι ενδεχομένως έχουν σχέση με το φάρμακο (η συχνότητα εμφάνισης στην ομάδα των 35 mg ρισεδρονάτης ήταν μεγαλύτερη έναντι της ομάδας των 5 mg ρισεδρονάτης): διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος (1,6% έναντι 1,0%) και άλγος (1,2% έναντι 0,8%).

Σε μία μελέτη, διάρκειας δύο ετών σε άνδρες με οστεοπόρωση, αποδείχθηκε ότι η ασφάλεια και η ανοχή στο σύνολό τους ήταν παρόμοια μεταξύ της ομάδας αγωγής και της ομάδας εικονικού φαρμάκου. Τα ανεπιθύμητα συμβάματα ήταν σύμφωνα με εκείνα που είχαν παρατηρηθεί προηγουμένως σε γυναίκες.

*Εργαστηριακά ευρήματα:* Σε ορισμένους ασθενείς έχουν αναφερθεί πρώιμες, παροδικές, ασυμπτωματικές και ήπιες μειώσεις των επιπέδων του ασβεστίου και των

φωσφορικών στον ορό.

Επιπλέον, αναφέρθηκαν πολύ σπάνια οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος (άγνωστη συχνότητα):

*Οφθαλμικές διαταραχές:* ιριδίτιδα, ραγοειδίτιδα

*Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:* οστεονέκρωση της γνάθου

*Διαταραχές του δέρματος και υποδόριου ιστού:* υπερευαισθησία και δερματικές αντιδράσεις, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται το αγγειοοίδημα, το γενικευμένο εξάνθημα, η κνίδωση και οι πομφολυγώδεις δερματικές αντιδράσεις, μερικές από τις οποίες είναι σοβαρές και περιλαμβάνουν μεμονωμένες αναφορές συνδρόμου Stevens-Johnson και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης.

απώλεια μαλλιών

*Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:* αναφυλακτική αντίδραση.

*Διαταραχές του ύπνου και των χοληφόρων:*

σοβαρές ηπατικές διαταραχές. Στις περισσότερες από τις περιπτώσεις που αναφέρθηκαν οι ασθενείς λάμβαναν επίσης και άλλα προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν ηπατικές διαταραχές.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες ειδικές πληροφορίες για τη θεραπεία της υπερδοσολογίας με τη νατριούχο ρισεδρονάτη.

Μπορεί να παρουσιασθούν μειώσεις στο ασβέστιο του ορού μετά από σημαντική υπεδοσολογία. Ορισμένοι από τους ασθενείς αυτούς είναι δυνατό να παρουσιάσουν επίσης σημεία και συμπτώματα υπασβεστιαμίας.

Για τη δέσμευση της ρισεδρονάτης και τη μείωση της απορρόφησης της νατριούχου ρισεδρονάτης πρέπει να χορηγείται γάλα ή αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο, ασβέστιο ή αργίλιο. Σε περιπτώσεις σημαντικής υπερδοσολογίας, προκειμένου να απομακρυνθεί η νατριούχος ρισεδρονάτη που δεν έχει απορροφηθεί μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο πλύσης του στομάχου.

## **5.ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Διφωσφονικά

Κωδικός ATC: M05 BA07

Η νατριούχος ρισεδρονάτη είναι ένας διφωσφονικός πυριδινυλεστέρας που δεσμεύεται στον υδροξυαπατίτη των οστών και αναστέλλει τη μέσω των οστεοκλαστών απορρόφηση των οστών. Η οστική εναλλαγή μειώνεται ενώ διατηρείται η δραστηριότητα των οστεοβλαστών και η επιμετάλλωση στα οστά.

Σε προκλινικές μελέτες, η νατριούχος ρισεδρονάτη εμφάνισε ισχυρή αντι-

οστεοκλαστική και αντι-απορροφητική δραστικότητα ενώ αύξησε κατά δόσοεξαρτώμενο τρόπο την οστική μάζα και βιοχημική σκελετική αντοχή. Η δραστικότητα της νατριούχου ρισεδρονάτης επιβεβαιώθηκε από μετρήσεις των βιοχημικών δεικτών της οστικής εναλλαγής κατά τη διάρκεια φαρμακοδυναμικών και κλινικών μελετών. Σε μελέτες με μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, παρατηρήθηκαν μειώσεις στους βιοχημικούς δείκτες της οστικής εναλλαγής μέσα σε 1 μήνα και έφθασαν το μέγιστο μέσα σε 3-6 μήνες. Οι μειώσεις στους βιοχημικούς δείκτες της οστικής εναλλαγής ήταν παρόμοιες μεταξύ του δισκίου Riselib 35 mg μία φορά την εβδομάδα και Risedronate sodium 5 mg ημερησίως στους 12 μήνες.

Σε μία μελέτη όπου συμμετείχαν άνδρες με οστεοπόρωση παρατηρήθηκαν μειώσεις στους βιοχημικούς δείκτες της οστικής εναλλαγής το νωρίτερο στο χρονικό σημείο των 3 μηνών και εξακολουθούν να παρατηρούνται στους 224 μήνες.

#### *Θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης:*

Ένας αριθμός παραγόντων κινδύνου συνδέονται με τη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, όπως είναι η χαμηλή οστική μάζα, η χαμηλή οστική πυκνότητα, η πρόιμη εμμηνόπαυση, το ιστορικό καπνίσματος και το οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης. Η κλινική συνέπεια της οστεοπόρωσης είναι κατάγματα. Ο κίνδυνος καταγμάτων αυξάνεται με τον αριθμό των παραγόντων κινδύνου.

Με βάση τα αποτελέσματα ως προς τις αλλαγές των μέσων όρων της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, τα δισκία Riselib 35 mg μία φορά την εβδομάδα (n=485) αποδείχτηκαν θεραπευτικά ισοδύναμα των 5 mg Risedronate sodium χορηγούμενα ημερησίως (n=480) σε μία διπλή-τυφλή, πολυκεντρική μελέτη, διάρκειας ενός έτους, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση.

Στο κλινικό πρόγραμμα για τη νατριούχο ρισεδρονάτη, χορηγούμενη μια φορά την ημέρα μελετήθηκε η επίδραση αυτής στον κίνδυνο εμφάνισης καταγμάτων του ισχίου και των σπονδύλων και συμπεριελήφθησαν πρώιμες και όψιμες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με κάταγμα και χωρίς κάταγμα. Μελετήθηκαν ημερήσιες δόσεις των 2,5mg και 5mg και σε όλες τις ομάδες, συμπεριλαμβανομένης και της ομάδας ελέγχου χορηγήθηκε ασβέστιο και βιταμίνη D (στην περίπτωση που τα αρχικά επίπεδα ήταν χαμηλά). Ο απόλυτος και σχετικός κίνδυνος νέων καταγμάτων των σπονδύλων και του ισχίου υπολογίστηκε με τη χρήση της ανάλυσης του χρόνου προς την εμφάνιση του πρώτου συμβάματος.

- Σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (n=3.661) συμπεριελήφθησαν γυναίκες κατά την εμμηνόπαυση, ηλικίας κάτω των 85 ετών με κατάγματα των σπονδύλων κατά την ένταξή τους στη μελέτη. Η χορήγηση 5mg νατριούχου ρισεδρονάτης ημερησίως για 3 έτη μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης νέων σπονδυλικών καταγμάτων σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Σε γυναίκες με τουλάχιστον 2 ή κατ' ελάχιστον 1 σπονδυλικό κάταγμα, η σχετική μείωση του κινδύνου ήταν 49% και 41% αντίστοιχα (συχνότητα νέων καταγμάτων των σπονδύλων με νατριούχο ρισεδρονάτη 18.1% και 11.3%, ενώ με το εικονικό φάρμακο 29% και 16.3% αντίστοιχα). Το αποτέλεσμα της θεραπείας διαπιστώθηκε αρκετά πρώιμα, από το τέλος κιάλας του πρώτου έτους θεραπείας. Ωφελήθηκαν επίσης γυναίκες με

πολλαπλά κατάγματα κατά την ένταξή τους στη μελέτη. Η χορήγηση 5mg νατριούχου ρισεδρονάτης ημερησίως ελάττωσε επίσης τον ετήσιο ρυθμό απώλειας ύψους συγκρινόμενη με την ομάδα ελέγχου.

- Σε δύο επιπλέον ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες συμπεριελήφθησαν γυναίκες κατά την εμμηνόπαυση, ηλικίας άνω των 70 ετών με ή και χωρίς κατάγματα των σπονδύλων κατά την ένταξή τους στη μελέτη. Συμπεριελήφθησαν γυναίκες ηλικίας 70-79 ετών με οστική πυκνότητα (BMD) στον αυχένα του μηριαίου οστού, βαθμολογία  $T < -3SD$  (εύρος κατασκευαστή, ήτοι  $-2,5 SD$  εφαρμόζοντας τη μέθοδο NHANES III) και τουλάχιστον έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου. Θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν γυναίκες, ηλικίας  $\geq 80$  ετών βάσει ενός τουλάχιστον, μη σκελετικού, παράγοντα κινδύνου για κάταγμα ισχίου ή με χαμηλή οστική πυκνότητα στον αυχένα του μηριαίου οστού. Στατιστική σημαντικότητα ως προς την αποτελεσματικότητα της ρισεδρονάτης έναντι του εικονικού φαρμάκου επιτυγχάνεται μόνο εφόσον συγκεντρωθούν τα στοιχεία από τις δύο ομάδες θεραπείας με 2,5 mg και 5 mg. Τα ακόλουθα αποτελέσματα βασίζονται μόνο σε μια μεταγενέστερη ανάλυση των υποομάδων, όπως καθορίζεται από την κλινική πρακτική και τους πρόσφατους ορισμούς της οστεοπόρωσης:
  - Στην υποομάδα των ασθενών με οστική πυκνότητα (BMD) στον αυχένα του μηριαίου οστού, βαθμολογία  $T < -2.5 SD$  (NHANES III) και τουλάχιστον με ένα σπονδυλικό κάταγμα στην αρχή της μελέτης, η νατριούχος ρισεδρονάτη χορηγούμενη επί 3 έτη μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης καταγμάτων του ισχίου κατά 46% σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (συχνότητα των καταγμάτων του ισχίου στις ομάδες συνδυασμού με 2,5 και 5 mg νατριούχου ρισεδρονάτης 3,8%, ενώ με το εικονικό φάρμακο 7,4%);
  - Από τα δεδομένα προκύπτει ότι στις υπερήλικες (ηλικία  $\geq 80$  ετών) είναι δυνατό να παρατηρηθεί μικρότερη προφύλαξη από αυτή. Αυτό ενδεχομένως οφείλεται στην αυξημένη σημασία των μη σκελετικών παραγόντων για κατάγματα του ισχίου καθώς αυξάνεται η ηλικία.
- Σε αυτές τις μελέτες, τα στοιχεία που αναλύθηκαν ως ένα δευτερεύον τελικό σημείο αξιολόγησης έδειξαν μείωση του κινδύνου εμφάνισης νέων σπονδυλικών καταγμάτων σε ασθενείς με χαμηλή οστική πυκνότητα BMD στον αυχένα του μηριαίου οστού χωρίς σπονδυλικό κάταγμα και σε ασθενείς με χαμηλή οστική πυκνότητα BMD στον αυχένα του μηριαίου οστού με ή χωρίς σπονδυλικό κάταγμα.
- Η χορήγηση 5 mg νατριούχου ρισεδρονάτης ημερησίως επί 3 έτη αύξησε την οστική πυκνότητα σε άλατα (BMD) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, τον αυχένα του μηριαίου οστού, τους τροχαντήρες και τον καρπό και διατήρησε την οστική πυκνότητα στο μέσο της διάφυσης της κερκίδας.
- Σε μια μελέτη, διάρκειας ενός έτους, παρακολούθησης της θεραπείας μετά την τριετή αγωγή με 5 mg νατριούχου ρισεδρονάτης ημερησίως παρατηρήθηκε ταχεία αναστροφή της κατασταλτικής δράσης της νατριούχου ρισεδρονάτης στην οστική εναλλαγή.
- Δείγματα βιοψίας οστών από γυναίκες κατά την εμμηνόπαυση που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 5 mg νατριούχου ρισεδρονάτης ημερησίως για 2 - 3 έτη, έδειξαν μια αναμενόμενη μέτρια μείωση στην οστική εναλλαγή. Το οστό που σχηματίστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με νατριούχο ρισεδρονάτη είχε φυσιολογική πεταλιώδη δομή και επιμετάλλωση. Τα



στοιχεία αυτά σε συνδυασμό με τη μειωμένη συχνότητα καταγμάτων λόγω οστεοπόρωσης στα σημεία των σπονδύλων σε γυναίκες με οστεοπόρωση δεν φαίνεται να δηλώνουν κάποια επιζήμια δράση στην ποιότητα των οστών.

Ενδοσκοπικά ευρήματα από σύνολο ασθενών με αριθμό μέτριων έως σοβαρών γαστροεντερικών ενοχλήσεων, τόσο στην ομάδα θεραπείας με νατριούχο ρισεδρονάτη όσο και στην ομάδα ελέγχου δεν υπέδειξαν σχέση της θεραπείας και των γαστρικών, δωδεκαδακτυλικών ή οισοφαγικών ελκών σε οποιαδήποτε ομάδα, παρ' ότι στην ομάδα της νατριούχου ρισεδρονάτης παρατηρήθηκε σπανίως δωδεκαδακτυλίτιδα.

#### *Θεραπεία της οστεοπόρωσης σε άνδρες*

Σε μια διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, διάρκειας δύο ετών, στην οποία συμμετείχαν 284 ασθενείς (εύρος ηλικίας 36-84 ετών) (n=191 ασθενείς σε αγωγή με 35 mg νατριούχου ρισεδρονάτης), η νατριούχος ρισεδρονάτη των 35 mg, χορηγούμενη μία φορά την εβδομάδα απέδειξε ότι είναι αποτελεσματική σε άνδρες με οστεοπόρωση. Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν συμπληρωματικά ασβέστιο και βιταμίνη D.

Αύξηση της οστικής μάζας παρατηρήθηκε 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας με νατριούχο ρισεδρονάτη. Η νατριούχος ρισεδρονάτη με 35 mg μία φορά την εβδομάδα προκάλεσε μέσες αυξήσεις της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, στον αυχένα του μηριαίου οστού, τους τροχαντήρες και σε όλο το ισχίο σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μετά από θεραπεία 2 ετών. Σε αυτή τη μελέτη δεν αποδείχθηκε η αποτελεσματικότητα κατά των καταγμάτων.

Η επίδραση της νατριούχου ρισεδρονάτης στο οστό (αύξηση της οστικής πυκνότητας στην μείωση της οστικής εναλλαγής) ήταν παρόμοια μεταξύ των ανδρών και των γυναικών.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

*Απορρόφηση:* Η απορρόφηση μετά την από του στόματος χορήγηση είναι σχετικά ταχεία ( $t_{max} \sim 1$  ώρα) και είναι ανεξάρτητη της δόσης στο εύρος που μελετάται (μελέτη εφάπαξ χορήγησης 2,5-30mg μελέτες μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση 2,5 έως 5 mg ημερησίως και δόσεις μέχρι και 50 mg εβδομαδιαίως). Η μέση βιοδιαθεσιμότητα του από του στόματος χορηγούμενου δισκίου είναι 0,63% και μειώνεται όταν η νατριούχος ρισεδρονάτη χορηγείται με τροφή. Η βιοδιαθεσιμότητα ήταν παρόμοια σε άνδρες και γυναίκες.

*Κατανομή:* Στους ανθρώπους ο μέσος όγκος κατανομής σε κατάσταση σταθεροποιημένης ισορροπίας είναι 6,3 l/kg. Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 24% περίπου.

*Μεταβολισμός:* Δεν υπάρχουν στοιχεία συστηματικού μεταβολισμού της νατριούχου ρισεδρονάτης.

*Απέκκριση:* Το μισό περίπου της δόσης που απορροφάται απεκκρίνεται στα ούρα μέσα σε 24 ώρες και μετά από 28 ημέρες ανακτάται στα ούρα το 85% μιας ενδοφλέβιας δόσης. Η μέση νεφρική κάθαρση είναι 105 ml/λεπτό και η μέση ολική

κάθαρση είναι 122 ml/λεπτό και η διαφορά αυτή ενδεχομένως αποδίδεται στην κάθαρση λόγω προσρόφησης στο οστό. Η νεφρική κάθαρση δεν εξαρτάται από τη συγκέντρωση και υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ της νεφρικής κάθαρσης και της κάθαρσης κρεατινίνης. Η μη απορροφημένη νατριούχος ρισεδρονάτη απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα κόπρανα. Μετά την από στόματος χορήγηση, το προφίλ συγκέντρωσης – χρόνου εμφανίζει τρεις φάσεις απέκκρισης με τελικό χρόνο ημιζωής 480 ώρες.

#### *Ειδικοί πληθυσμοί*

Ηλικιωμένοι: Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

#### *Χρήστες ακετυλοσαλικυλικού οξέος/ Μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ):*

Μεταξύ των τακτικών χρηστών ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή ΜΣΑΦ (3 ή περισσότερες ημέρες ανά εβδομάδα) η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στο ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με νατριούχο ρισεδρονάτη ήταν παρόμοια με εκείνη των ασθενών που ανήκαν στην ομάδα ελέγχου.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σε τοξικολογικές μελέτες που διεξήχθησαν σε αρουραίους και σκύλους εντοπίστηκαν τοξικές δοσοεξαρτώμενες δράσεις στο ήπαρ των ζώων, κυρίως υπό τη μορφή αύξησης των ενζύμων με ιστολογικές αλλοιώσεις στον αρουραίο μετά από τη χορήγηση της νατριούχου ρισεδρονάτης. Η κλινική σημασία αυτών των παρατηρήσεων δεν είναι γνωστή. Τοξικότητα των όρχεων παρουσιάστηκε σε αρουραίους και σκύλους σε δόσεις που θεωρήθηκαν ότι ήταν πάνω από το ανώτατο θεραπευτικό όριο έκθεσης του ανθρώπου. Στα τρωκτικά συχνά σημειώθηκαν δοσοεξαρτώμενες συχνότητες ερεθισμού των ανωτέρων αεραγωγών. Παρόμοιες δράσεις εντοπίστηκαν και με τα άλλα διφωσφονικά. Σε μακροχρόνιες μελέτες με τρωκτικά παρουσιάστηκε επίσης κάποια δράση στο κατώτερο αναπνευστικό, παρ' όλο που η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων δεν είναι σαφής. Σε μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή σε εκθέσεις παρόμοιες με τις κλινικές εκθέσεις διαπιστώθηκαν μεταβολές της οστεοποίησης στο στέρνο ή/και το κρανίο των εμβρύων στους αρουραίους που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά καθώς επίσης υπασβεστιαμία και θνητότητα σε θήλειες εγκύους κατά τον τοκετό. Δεν υπήρξε κάποια ένδειξη τερατογένεσης σε δόση 3,2 mg/kg/ημέρα χορηγούμενη σε αρουραίους και σε δόση 10 mg/kg/ημέρα χορηγούμενη σε κουνέλια, παρά το γεγονός ότι τα διαθέσιμα στοιχεία αφορούν μόνο σε ένα μικρό αριθμό κουνελιών. Η τοξική δράση στις μητέρες πρόλαβε τη δοκιμασία με υψηλότερες δόσεις. Μελέτες σχετικά με τη γενετική τοξικότητα και την καρκινογένεση δεν παρουσίασαν κάποιους ιδιαίτερους κινδύνους για τους ανθρώπους.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας δισκίου: Pregelatinised starch, microcrystalline cellulose, crospovidone, magnesium stearate.

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο: Hypromellose 15cP (E464), Hypromellose 3cP (E464), Hypromellose 50cP (E464), Lactose monohydrate, Titanium Dioxide (E171), Macrogol/PEG 4000

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλη (blister) από αδιαφανές PVC/PE/PVDC / φύλλο αλουμινίου που περιέχει 4 δισκία, συσκευασμένα σε χάρτινο κουτί .

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική απαίτηση

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ : Delegant Holdings Ltd**

Αγίας Ελένης, 1061 Λευκωσία, Κύπρος, τηλ. + 357 22 444533

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ :16958/12-3-10**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ: 2010**

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**