

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ribidron 35 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena apvalkotā tablete satur 35 mg rizedronāta nātrija sāls, (*Natrii risendronas*) kas atbilst 32,5 mg rizedronskābes.

Palīgviela: katra tablete satur 1,9 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Baltas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar diametru 11,2 mm, biezumu 5,0 mm un iespaidumu "35" vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Osteoporozes ārstēšana pēc menopauzes, lai mazinātu skriemeļu lūzumu risku. Apstiprinātas osteoporozes ārstēšana pēc menopauzes, lai mazinātu gūžas kaula lūzumu risku (sk. apakšpunktu 5.1).

Osteoporozes ārstēšana vīriešiem, kam ir liels kaulu lūzumu risks (sk. apakšpunktu 5.1).

4.2 Devas un lietošanas veids

Ieteicamā deva pieaugušajiem ir viena 35 mg tablete iekšķīgi vienreiz nedēļā. Tablete katru nedēļu jālieto vienā un tajā pašā dienā. Rizedronāta nātrija sāls uzsūkšanos ietekmē uzturs, tādēļ, lai nodrošinātu pienācīgu uzsūkšanos, pacientiem rizedronāts jālieto:

- pirms brokastīm: vismaz 30 minūtes pirms dienas pirmās ēdiena, citu zāļu vai dzēriena (ja vien tas nav tīrs ūdens) uzņemšanas.

Pacientiem jānorāda, ka gadījumā, ja izlaista viena deva, jālieto viena 35 mg rizedronāta tablete dienā, kad par to atceras. Pēc tam pacientiem jāatsāk lietot viena tablete vienreiz nedēļā tajā dienā, kad ierasts. Nedrīkst lietot divas tabletes vienā dienā.

Tablete jānorij vesela, un to nedrīkst sūkāt vai košļāt. Lai sekmētu tabletes nonākšanu kuņģī, rizedronātu lieto kopā ar glāzi ūdens (>120 ml). Pēc tabletes ieņemšanas pacienti 30 minūtes nedrīkst apgulties (sk. apakšpunktu 4.4).

Ja uzņemšana ar uzturu ir nepietiekama, jāapsver papildu kalcija un D vitamīna lietošana.

Gados vecāki pacienti

Devas pielāgošana nav nepieciešama, jo biopieejamība, izkliede un eliminācija gados vecākiem cilvēkiem (>60 gadi) bija līdzīga kā jaunākiem.

Pavājināta nieru darbība

Pacientiem ar viegliem vai mēreniem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Rizedronāta nātrija sāls lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss zem 30 ml/min) (sk. apakšpunktu 4.3 un 5.2).

Bērni un pusaudži

Rizedronāts nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem, jo nav pietiekamas informācijas par drošību un efektivitāti.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret rizedronāta nātrija sāli vai kādu no palīgvielām.

Hipokalciēmija (sk. apakšpunktu 4.4).

Grūtniecība un zīdīšana.

Izteikti pavājināta nieru darbība (kreatinīna klīrenss <30ml/min).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pārtikas produkti, dzērieni (ja vien tie nav tīrs ūdens) un zāles, kas satur polivalentus katjonus (piemēram, kalciju, magniju, dzelzi vai alumīniju) traucē bifosfonātu uzsūkšanos, un tos nedrīkst lietot vienlaikus ar rizedronātu (sk. apakšpunktu 4.5). Lai panāktu vēlamo iedarbību, stingri jāievēro ieteikumi par devām (sk. apakšpunktu 4.2).

Bifosfonātu efektivitāte, ārstējot osteoporozi pēc menopauzes, ir saistīta ar zemu kaulu minerālo blīvumu (gūžas kaula vai mugurkaula BMD T rādītājs $\leq -2,5$ SD) un/vai dominējošu lūzumu.

Lai sāktu osteoporozes ārstēšanu ar bifosfonātu, liels vecums vai lūzuma klīniskie riska faktori vien nav pietiekami iemesli. Dati, kas apliecinātu bifosfonātu, tostarp rizedronāta, efektivitāti ļoti veciem cilvēkiem (>80 gadi) ir ierobežoti (sk. apakšpunktu 5.1). Daži bifosfonāti ir tikuši saistīti ar ezofagītu, gastrītu un čūlu veidošanos barības vadā. Tādēļ pacientiem jāpievērš uzmanība norādījumiem par devām (sk. apakšpunktu 4.2). Pacientiem, kam anamnēzē ir barības vada traucējumi, kas kavē ēdiena pārvietošanos pa barības vadu vai tā iztukšošanos, piemēram, sašaurinājums vai ahalāzija, vai kas nespēj vismaz 30 minūtes pēc tabletes ieņemšanas saglabāt vertikālu ķermeņa stāvokli, vai ja rizedronātu lieto pacientiem, kam ir nesen bijušas barības vada vai gremošanas trakta augšējās daļas problēmas, rizedronāta nātrija sāls jālieto īpaši piesardzīgi, ņemot vērā ierobežoto klīnisko pieredzi šādu pacientu ārstēšanā. Ārstiem, kas paraksta zāles, jāuzsver pacientiem, cik svarīgi ir ievērot instrukcijas par devām un būt modriem attiecībā uz iespējamām barības vada reakcijas pazīmēm un simptomiem. Pacienti jāinformē, ka laikus jāmeklē medicīniska palīdzība, ja viņiem rodas barības vada kairinājuma simptomi, piemēram, disfāģija, sāpes rijot, retrosternālas sāpes vai no jauna parādījušās grēmas vai to saasinājums.

Pirms terapijas sākšanas ar rizedronātu, jāārstē hipokalciēmija. Citi kaulu un minerālvielu metabolisma traucējumi (t.i., paratiroīda disfunkcija, D hipovitaminoze) jāārstē laikā, kad tiek sākota terapija ar rizedronātu.

Ir ziņots par žokļa osteonekrozi, kas parasti saistīta ar zoba izraušanu un/vai lokālu infekciju (tostarp osteomielītu) pacientiem ar vēzi, kuri saņēmuši ārstēšanas shēmas, kas primāri ietvēra intravenozi ievadāmus bifosfonātus. Daudzi no šiem pacientiem saņēma arī ķīmijterapiju un kortikosteroīdus. Ir ziņots par žokļa osteonekrozi arī pacientiem ar osteoporozi, kuri saņēmuši iekšķīgi lietojamus bifosfonātus.

Pirms ar bifosfonātiem ārstēt pacientus ar vienlaikus pastāvošiem riska faktoriem (piemēram, vēzi, ķīmijterapiju, staru terapiju, kortikosteroīdu lietošanu, neapmierinošu mutes dobuma higiēnu), jāveic zobu pārbaude ar atbilstīgu profilaktisku zobārstniecību.

Ārstēšanas laikā pacientiem, ja vien iespējams, jāizvairās no invazīvām stomatoloģiskām procedūrām. Pacientiem, kam bifosfonātu terapijas laikā attīstās žokļa osteonekroze, stomatoloģiskas procedūras var pasliktināt stāvokli. Attiecībā uz pacientiem, kam nepieciešamas stomatoloģiskas procedūras, nav pieejami dati par to, vai bifosfonātu lietošanas pārtraukšana mazina žokļa osteonekrozes risku. Katra pacienta ārstēšanas plāns jānosaka, vadoties pēc ārstējošā ārsta klīniskā sprieduma un ņemot vērā individuālu ieguvuma/riska novērtējumu.

Šīs zāles satur laktozi. Tās nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Oficiāli mijiedarbības pētījumi nav veikti, tomēr klīniskajos pētījumos klīniski nozīmīga mijiedarbība ar citām zālēm nav konstatēta. Rizedronāta nātrija sāls un osteoporozes III fāzes pētījumā, kurā šīs zāles lietoja katru dienu, attiecīgi 33 % un 45 % pacientu ziņoja par acetilsalicilskābes un NPL lietošanu. III fāzes

pētījumā, kurā sievietes pēc menopauzes lietoja šīs zāles vienreiz nedēļā, par acetilsalicilskābes un NPL lietošanu ziņoja attiecīgi 57 % un 40 % pacientu. Starp pacientiem, kas tika ārstēti ar rizedronāta nātrija sāli un regulāri lietoja acetilsalicilskābi vai NPL (3 vai vairāk dienu nedēļā), gremošanas trakta augšējās daļas blakusparādību biežums bija līdzīgs kā kontroles grupas pacientiem.

Ja to uzskata par piemērotu, rizedronāta nātrija sāli var lietot vienlaikus ar papildu estrogēnu (tikai sievietēm).

Vienlaikus lietojot zāles, kuru sastāvā ietilpst polivalenti katjoni (piemēram, kalciji, magnijs, dzelzs vai alumīnijs), tiks traucēta rizedronāta uzsūkšanās (sk. apakšpunktu 4.4).

Rizedronāta nātrija sāls netiek sistēmiski metabolizēta, neinducē citohroma P450 enzīmus, un tai piemīt zema spēja saistīties ar olbaltumvielām.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Nav pietiekamu datu par rizedronāta nātrija sāls lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skat. 5.3). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīts, ka neliels daudzums rizedronāta nātrija sāls izdalās mātes pienā. Nav zināms, vai rizedronāta nātrija sāls nonāk mātes pienā.

Rizedronātu nedrīkst lietot grūtniecības laikā vai sievietes, kas baro bērnu ar krūti.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ribidrons neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Rizedronāta nātrija sāls ir pētīta III fāzes klīniskajos pētījumos, kuros piedalījušies vairāk nekā 15 000 pacientu.

Vairums klīniskajos pētījumos novēroto nevēlamo blakusparādību bija viegli līdz mēreni izteiktas, un parasti to dēļ nebija vajadzīga terapijas pārtraukšana.

Tālāk ir uzskaitītas nevēlamās blakusparādības, par ko tika ziņots III fāzes klīniskajos pētījumos, kuros ar osteoporozi slimojošas sievietes pēc menopauzes līdz 36 mēnešiem tika ārstētas ar rizedronāta nātrija sāli devā 5 mg dienā (n=5020) vai placebo (n=5048), un kuras uzskatīja par iespējami vai varbūtēji saistītām ar rizedronāta nātrija sāli, izmantojot šādu klasifikāciju (iekavās minēts biežums pret placebo): ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$; $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$; $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nav nosakāms, izmantojot pieejamos datus).

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: galvassāpes (1,8 % pret 1,4 %).

Acu bojājumi

Retāk: irīts.*

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Bieži: aizcietējums (5,0 % pret 4,8 %), dispepsija (4,5 % pret 4,1 %), slikta dūša (4,3 % pret 4,0 %), vēdersāpes (3,5 % pret 3,3 %), caureja (3,0 % pret 2,7 %).

Retāk: gastrīts (0,9 % pret 0,7 %), ezofagīts (0,9 % pret 0,9 %), disfāģija (0,4 % pret 0,2 %), duodenīts (0,2 % pret 0,1 %), barības vada čūla (0,2 % pret 0,2 %).

Reti: glosīts ($< 0,1$ % pret 0,1 %), barības vada sašaurinājums ($< 0,1$ % pret 0,0 %).

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: kaulu un muskuļu sāpes (2,1 % pret 1,9 %).

Izmeklējumi

Reti: aknu funkcionālo rādītāju novirzes*.

* Nav atbilstīga biežuma III fāzes osteoporozes pētījumos; biežuma pamatā ir novērojumi par nevēlamajām blakusparādībām/laboratoriskajiem rādītājiem/reaktivāciju no agrākiem klīniskajiem pētījumiem.

Vienu gadu ilgā dubultmaskētā vairākcentru pētījumā, kurā salīdzināja rizedronāta nātrija sāli 5 mg katru dienu (n=480) un rizedronāta nātrija sāli 35 mg reizi nedēļā (n=485), lietojot zāles ar osteoporozi slimojošām sievietēm pēc menopauzes, drošības un panesības profili kopumā bija līdzīgi. Ir ziņots par šādām nevēlamajām blakusparādībām, ko pētnieki uzskatīja par iespējami vai varbūtēji saistītām ar šo zāļu lietošanu (rizedronāta 35 mg grupā to biežums bija lielāks nekā rizedronāta nātrija sāls 5 mg grupā): gremošanas traucējumi (1,6 % pret 1,0 %) un sāpes (1,2 % pret 0,8 %).

Divu gadu pētījumā, kurā piedalījās vīrieši ar osteoporozi, drošība un panesība ārstēšanu saņemošajā un placebo grupā kopumā bija līdzīga. Nevēlamās blakusparādības bija identiskas tām, kādas iepriekš bija novērotas sievietēm.

Laboratoriski izmeklējumi: dažiem pacientiem novērota agrīna, pārejoša, asimptomātiska un viegli izteikta kalcija un fosfātu līmeņa paaugstināšanās serumā.

Par tālāk minētajām nevēlamajām blakusparādībām ir ziņots pēc zāļu laišanas tirgū (biežums nav zināms).

Acu bojājumi

Iriīts, uveīts.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Žokļa osteonekroze.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Paaugstinātas jutības un ādas reakcijas, tostarp angioneirotiskā tūska, ģeneralizēti izsitumi un bullozas ādas reakcijas, dažkārt smagas.

4.9 Pārdozēšana

Specifiska informācija par to, kā ārstēt rizedronāta nātrija sāls pārdozēšanu, nav pieejama.

Pēc būtiskas pārdozēšanas paredzama kalcija līmeņa pazemināšanās serumā. Dažiem no šādiem pacientiem var rasties arī hipokalcēmijas pazīmes un simptomi. Pirmie hipokalcēmijas simptomi ir tirpšanas sajūta roku un kāju ekstremitātēs. Citi simptomi var būt muskuļu vai vēdera krampji.

Lai saistītu rizedronātu un mazinātu rizedronāta nātrija sāls uzsūkšanos, jālieto piens vai magniju, kalciju vai alumīniju saturoši antacīdi līdzekļi. Būtiskas pārdozēšanas gadījumā var apsvērt kuņģa skalošanu, lai atbrīvotos no neuzsūktās rizedronāta nātrija sāls.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: bifosfonāti.

ATĶ kods: M05 BA07.

Rizedronāta nātrija sāls ir piridinila bifosfonāts, kas saistās pie kaula hidroksiapatīta un inhibē osteoklastu mediēto kaulu resorbciju. Kaulu metabolisms samazinās, savukārt osteoblastu aktivitāte un kaulu mineralizācija tiek saglabāta. Preklīniskajos pētījumos rizedronāta nātrija sāls uzrādīja spēcīgu antiosteoklastisku un antirezorbīvu aktivitāti un atkarībā no devas palielināja skeleta biomehānisko stiprību. Rizedronāta nātrija sāls aktivitāte tika pierādīta, farmakodinamikas un klīniskajos pētījumos veicot kaulu metabolisma bioķīmisko marķieru mērījumus. Pētījumos, kuros piedalījās sievietes pēc menopauzes, kaulu metabolisma bioķīmisko marķieru samazinājumu novēroja viena mēneša laikā, un maksimāls samazinājums

tika sasniegts 3–6 mēnešu laikā. Lietojot 35 mg rizedronāta vienreiz nedēļā un 5 mg rizedronāta vienreiz dienā, pēc 12 mēnešiem bija panākts vienāds kaulu metabolisma bioķīmisko marķieru samazinājums. Pētījumā, kurā piedalījās ar osteoporozi slimojoši vīrieši, kaulu metabolisma bioķīmisko marķieru samazinājumu novēroja agrākajā laika punktā, proti, pēc 3 mēnešiem, un tas joprojām bija vērojams arī pēc 24 mēnešiem.

Osteoporozes ārstēšana un profilakse pēc menopauzes

Osteoporoze pēc menopauzes ir saistīta ar virkni riska faktoru, tostarp zemu kaulu masu, zemu kaulu minerālo blīvumu, agrīnu menopauzi, smēķēšanu anamnēzē un osteoporozi ģimenes anamnēzē. Osteoporozes klīniskās sekas ir lūzumi. Pieaugot riska faktoru skaitam, lūzumu risks palielinās.

Pamatojoties uz mugurkaula skriemeļu BMD vidējām izmaiņām, vienu gadu ilgā dubultmaskētā vairākcentru pētījumā, kurā piedalījās ar osteoporozi slimojošas sievietes pēc menopauzes, 35 mg rizedronāta vienreiz nedēļā (n=485) bija līdzvērtīgs 5 mg rizedronāta vienreiz dienā (n=480).

Klīniskajā programmā, kurā lietoja rizedronāta nātrija sāli vienreiz dienā, pētīja šo zāļu ietekmi uz gūžas kaula un mugurkaula un skriemeļu lūzumiem. Tika pētītas 2,5 mg un 5 mg dienas devas, un visas grupas, tostarp kontroles grupas, saņēma kalciju un D vitamīnu (ja bija zems sākotnējais līmenis). Jaunu skriemeļu un gūžas kaula lūzumu absolūto un relatīvo risku noteica, analizējot laiku līdz pirmajam gadījumam.

- Divos placebo kontrolētos pētījumos (n=3661) tika iesaistītas sievietes pēc menopauzes līdz 85 gadu vecumam, kam pētījuma sākumā bija skriemeļu lūzumi. Rizedronāta nātrija sāls, 3 gadus lietojot 5 mg dienā, mazināja jaunu skriemeļu lūzumu risku salīdzinājumā ar kontroles grupu. Sievietēm ar vismaz divu vai vismaz viena skriemeļa lūzumu relatīvā riska mazinājums bija attiecīgi 49 % un 41 % (jaunu skriemeļu lūzumu biežums ar rizedronāta nātrija sāli bija 18,1 % un 11,3 %, bet ar placebo — attiecīgi 29,0 % un 16,3 %). Ārstēšanas efektu novēroja jau pirmā ārstēšanas gada beigās. Tika pierādīts arī ieguvums sievietēm, kurām sākotnēji bija vairāki lūzumi. Rizedronāta nātrija sāls devā 5 mg dienā samazināja arī auguma garuma samazināšanos gada laikā, salīdzinot ar kontroles grupu.
- Divos citos placebo kontrolētos pētījumos tika iesaistītas sievietes pēc menopauzes, kuras bija vecākas par 70 gadiem un kam pētījuma sākumā bija vai nebija skriemeļu lūzumi. Pētījumā tika iesaistītas 70–79 gadus vecas sievietes ar gūžas kakliņa BMD T rādītāju < -3 SD (-2,5 SD, izmantojot NHANES III) un vismaz vienu papildu riska faktoru. Sievietes ≥ 80 gadu vecumā varēja iesaistīties, pamatojoties uz vismaz vienu neskeletālu gūžas kaula lūzuma riska faktoru vai zemu kaulu minerālo blīvumu gūžas kakliņā. Statistiski nozīmīga rizedronāta efektivitāte, salīdzinot ar placebo, tiek panākta tikai tad, ja analizējot apvieno abas ārstēšanas grupas, proti, 2,5 mg un 5 mg. Tālāk minētie rezultāti ir balstīti tikai uz apakšgrupu *a-posteriori* analīzi, definējot saskaņā ar klīnisko praksi un pašreizējo osteoporozes definīciju.
 - Apakšgrupā, kas ietvēra pacientes ar gūžas kakliņa BMD T rādītāju < -2,5 SD (NHANES III) un vismaz vienu skriemeļa lūzumu pētījuma sākumā, 3 gadu garumā lietota rizedronāta nātrija sāls samazināja gūžas kaula lūzumu risku par 46 %, salīdzinot ar kontroles grupu (gūžas kaula lūzumu biežums apvienotajā rizedronāta nātrija sāls 2,5 mg un 5 mg grupā bija 3,8 %, bet placebo grupā — 7,4 %).
 - Iegūtie dati ļauj domāt, ka ļoti vecām sievietēm (>80 gadi) varētu novērot ierobežotāku aizsardzību. Tam par iemeslu varētu būt neskeletālu gūžas kaula lūzuma riska faktoru pieaugošais nozīmīgums, palielinoties vecumam. Dati, kas šajos pētījumos tika analizēti kā sekundārais kritērijs, liecināja par jaunu skriemeļu lūzumu riska mazinājumu pacientēm ar zemu gūžas kakliņa BMD, bet bez skriemeļu lūzumiem, un pacientēm ar zemu gūžas kakliņa BMD ar skriemeļu lūzumu vai bez tā.
- Salīdzinot ar kontroles grupu, rizedronāta nātrija sāls devā 5 mg dienā, lietojot 3 gadu garumā, palielināja mugurkaula, gūžas kakliņa, grozītāja pie augšstilba kaula un plaukstu locītavas kaulu minerālo blīvumu un saglabāja kaulu blīvumu kaulu vidusdaļā.
- Vienu gadu ilgā novērošanā pēc trīs gadus ilgas ārstēšanas ar rizedronāta nātrija sāli devā 5 mg dienā novēroja rizedronāta nātrija sāls kaulu metabolismu nomācošās ietekmes ātru atgriezeniskumu.
- Veicot kaulu biopsiju sievietēm pēc menopauzes, kuras 2 līdz 3 gadus bija ārstētas ar rizedronāta nātrija sāli devā 5 mg dienā, tika konstatēts paredzamais mērenais kaulu metabolisma samazinājums. Kaulaudiem, kas veidojušies rizedronāta nātrija sāls terapijas laikā bija normāla lamelāra struktūra un kaula mineralizācijas pakāpe. Domājams, ka šie dati kopā ar pierādījumiem par to, ka samazinās ar

osteoporozi saistītu kaulu lūzumu risks skriemeļu zonā ar osteoporozi slimojošām sievietēm, liecina par to, ka zālēm nepiemīt negatīva ietekme uz kaulu kvalitāti.

- Endoskopisko izmeklējumu rezultāti virknei pacienšu gan no rizedronāta nātrija sāls grupas, gan kontroles grupas, kurām bija sūdzības par mēreniem līdz izteiktiem gremošanas traucējumiem, neliecināja par kuņģa, divpadsmitpirkstu zarnas vai barības vada čūlu saistībā ar ārstēšanu nevienā no grupām, lai gan rizedronāta nātrija sāls grupā salīdzinoši reti novēroja duodenītu.

Osteoporozes ārstēšana vīriešiem

Rizedronāta nātrija sāls efektivitāte, lietojot 35 mg vienreiz nedēļā vīriešiem ar osteoporozi (vecums 36–84 gadi), ir pierādīta divus gadus ilgā dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 284 pacienti (rizedronāta nātrija sāls 35 mg, n = 191). Visi pacienti papildus saņēma kalciju un D vitamīnu.

BMD pieaugumu novēroja jau pēc 6 mēnešiem, kad bija uzsākta ārstēšana ar rizedronāta nātrija sāli. Pēc 2 gadus ilgas ārstēšanas rizedronāta nātrija sāls devā 35 mg izraisīja vidējās BMD pieaugumu mugurkaulā, gūžas kakliņā, grozītājā pie augšstilba kaula un gūžas kaulā kopumā, salīdzinot ar placebo. Efektivitāte pret lūzumiem šajā pētījumā netika pierādīta.

Rizedronāta nātrija sāls ietekme uz kauliem (BMD pieaugums un BTM samazinājums) vīriešiem un sievietēm ir identiska.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās: pēc iekšķīgi uzņemtas devas uzsūkšanās ir relatīvi ātra ($t_{max} \sim 1$ stunda), un pētītajā devu diapazonā tā ir neatkarīga no devas (vienreizēju devu pētījums, lietojot 2,5–30 mg; vairākkārtēju devu pētījumi, lietojot 2,5–5 mg dienā un līdz 50 mg nedēļā). Tablešu vidējā biopieejamība pēc iekšķīgas lietošanas ir 0,63 %, un tā samazinās, ja rizedronāta nātrija sāli lieto kopā ar uzturu. Biopieejamība vīriešiem un sievietēm bija vienāda.

Sadale: vidējais līdzsvara sadales tilpums cilvēka organismā ir 6,3 l/kg.

Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir aptuveni 24 %.

Metabolisms: nav iegūti pierādījumi par rizedronāta nātrija sāls sistēmisku metabolismu.

Izdalīšanās: aptuveni puse no absorbētās devas izdalās ar urīnu 24 stundu laikā, un 85 % no intravenozi ievadītas devas ir izvadīta ar urīnu pēc 28 dienām. Vidējais renālais klīrenss ir 105 ml/min, un vidējais kopējais klīrenss ir 122 ml/min; iespējams, ka šī atšķirība ir saistīta ar klīrensu, ko nosaka uzsūkšanās kaulos. Renālais klīrenss nav atkarīgs no devas, un pastāv lineāra saistība starp renālo klīrensu un kreatinīna klīrensu. Rizedronāta nātrija sāls, kas nav uzsūkusies, tiek izvadīta no organisma nemainītā veidā ar fecēm. Pēc iekšķīgas lietošanas koncentrācijas-laika profils norāda uz trim eliminācijas fāzēm ar terminālo eliminācijas pusperiodu 480 stundas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti: devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacienti, kas lieto acetilsalicilskābi/NPL: starp pacientiem, kas tika ārstēti ar rizedronāta nātrija sāli un regulāri lietoja acetilsalicilskābi vai NPL (3 vai vairāk dienu nedēļā), gremošanas trakta augšējās daļas blakusparādību biežums bija līdzīgs kā kontroles grupas pacientiem.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Toksikoloģijas pētījumos, izmantojot žurkas un suņus, novēroja no devas atkarīgu toksisku ietekmi uz aknām, galvenokārt enzīmu līmeņa paaugstināšanos ar histoloģiskām izmaiņām žurkām. Šo novērojumu klīniskā nozīme nav noskaidrota. Lietojot zāļu devas, kas pārsniedza terapeitisko devu cilvēkiem, žurkām un suņiem radās sēklinieku toksicitāte. Grauzējiem bieži konstatēts ar devu saistīts augšējo elpceļu kairinājums. Līdzīga ietekme novērota arī citiem bifosfonātiem. Ilgākos pētījumos ar grauzējiem novērota arī ietekme uz apakšējiem elpceļiem, tomēr šo atražu klīniskā nozīme nav noskaidrota. Reproductīvās toksicitātes pētījumos, lietojot devas, kas bija tuvas klīniskajām devām, novēroja ārstēto žurku augļu krūšu kaula un/vai galvaskausa pārkaulošanās izmaiņas, kā arī grūsnu žurku mātīšu, kam bija atļauts dzemdēt mazuļus,

hipokalciēmiju un mirstību. Lietojot 3,2 mg/kg dienā žurkām un 10 mg/kg dienā trušiem, teratogenitātes pazīmes netika konstatētas, lai gan ir pieejama informācija tikai par nelielu skaitu trušu. Toksicitāte mātes organismā neļāva pārbaudīt lielākas devas. Genotoksicitātes un kancerogēneses pētījumos netika konstatēts nekāds īpašs risks cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Preželatinēta ciete (kukurūzas)

Mikrokristāliskā celuloze

Krospovidons

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze

Laktozes monohidrāts

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols 4000

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojuma veids: gaismas necaurlaidīgs PVC/PE/PVDC/alumīnija blisteris kartona kārbīnā.

Iepakojumu lielums: 4, 8 vai 12 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str.3, 89079 Ulm, Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2008. gada novembris