

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ACTONEL® 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 30 mg νατριούχου ρισεδρονάτης (ισοδυναμεί με 27,8 mg ρισεδρονικό οξύ).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 131 mg λακτόζη μονοϋδρική (αντιστοιχεί σε 124,45 mg λακτόζη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Οβάλ, λευκό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, στη μία πλευρά του οποίου αναγράφεται RSN και στην άλλη 30 mg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της νόσου Paget των οστών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση σε ενήλικες είναι ένα δισκίο των 30 mg από το στόμα για 2 μήνες. Εάν η επανάληψη της θεραπείας θεωρηθεί απαραίτητη (τουλάχιστον δύο μήνες μετά τη θεραπεία), μπορεί να χορηγηθεί μια νέα αγωγή με την ίδια δόση και διάρκεια της θεραπείας.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας επειδή η βιοδιαθεσιμότητα, η κατανομή και η απέκκριση ήταν παρόμοιες στους ηλικιωμένους (ηλικίας >60 ετών) και στους νεότερους 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 30 ml/λεπτό) (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η νατριούχος ρισεδρονάτη δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών λόγω ανεπαρκών δεδομένων ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλ. επίσης παράγραφο 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Η απορρόφηση του Actonel επηρεάζεται από την τροφή. Συνεπώς για τη διασφάλιση επαρκούς απορρόφησης οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν το Actonel:

- Πριν από το πρωινό: Τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από τη λήψη της πρώτης τροφής, άλλων φαρμακευτικών προϊόντων ή υγρών (εκτός από σκέτο νερό) της ημέρας.

Στην ειδική περίπτωση που δεν είναι πρακτικά δυνατή η λήψη της δόσης πριν από το πρωινό, το Actonel μπορεί να ληφθεί μεταξύ των γευμάτων ή το βράδυ, την ίδια ώρα καθημερινά, ακολουθώντας αυστηρά τις ακόλουθες οδηγίες, προκειμένου να διασφαλίζεται ότι το Actonel λαμβάνεται με κενό στομάχι:

- Μεταξύ των γευμάτων: Το Actonel πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 2 ώρες πριν και τουλάχιστον 2 ώρες μετά από τη λήψη οποιασδήποτε τροφής, φαρμακευτικού προϊόντος ή υγρού (εκτός από σκέτο νερό).
- Το βράδυ: Το Actonel πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 2 ώρες μετά από τη λήψη της τελευταίας τροφής, φαρμακευτικού προϊόντος ή υγρού (εκτός από σκέτο νερό) της ημέρας. Το Actonel πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από την κατάκλιση.

Στην περίπτωση που παραλειφθεί μία δόση, το Actonel μπορεί να ληφθεί πριν από το πρωινό, μεταξύ των γευμάτων ή το βράδυ σύμφωνα με τις ανωτέρω οδηγίες.

Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην απομυζούνται ή μασώνται. Προκειμένου να διευκολυνθεί η μεταφορά του δισκίου στο στομάχι, το Actonel θα πρέπει να λαμβάνεται σε όρθια θέση με ένα ποτήρι σκέτο νερό (≥ 120 ml). Μετά από τη λήψη του δισκίου οι ασθενείς δεν πρέπει να ξαπλώνουν για τα επόμενα 30 λεπτά (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι γιατροί πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο συμπληρωματικής χορήγησης ασβεστίου και βιταμίνης D, εάν η διαιτητική πρόσληψη είναι ανεπαρκής, ιδιαίτερα επειδή ο ρυθμός οστικής εναλλαγής είναι σημαντικά αυξημένος στη νόσο του Paget.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Υπασβεστιαμία (βλέπε παράγραφο 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 Actonel (βλ. παράγραφο 4.5).

Προκειμένου να επιτευχθεί η επιδιωκόμενη αποτελεσματικότητα, είναι αναγκαία η αυστηρή τήρηση των δοσολογικών συστάσεων (βλ. παράγραφο 4.2).

Τα διφωσφονικά έχουν συσχετιστεί 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 οποίες 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 (περιλαμβανομένου του γνωστού οισοφάγου Barrett).

Οι ιατροί οι οποίοι συνταγογραφούν το Actonel πρέπει να τονίζουν στις ασθενείς ότι είναι σημαντικό να είναι προσεκτικές με τις δοσολογικές οδηγίες και να δίνουν σημασία σε σημεία ή συμπτώματα πιθανού οισοφαγικού ερεθισμού. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να ζητήσουν έγκαιρα ιατρική φροντίδα εάν αναπτύξουν συμπτώματα οισοφαγικού ερεθισμού όπως δυσφαγία, πόνο κατά την κατάποση, οπισθοστερνικό άλγος ή νέο/επιδεινωθέν αίσθημα καύσου.

Η υπασβεστιαμία πρέπει να θεραπεύεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Actonel. 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 Actonel.

Σε ασθενείς με καρκίνο, οι οποίες 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). Πολλές από αυτές τις ασθενείς ελάμβαναν 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, κορτικοστεροειδή, φτωχή στοματική υγιεινή).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αυτές 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 στις οποίες 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.

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου έχουν αναφερθεί με θεραπεία με διφωσφονικά, κυρίως σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία για την οστεοπόρωση. Αυτά τα εγκάρσια ή μικρά λοξά κατάγματα μπορούν να συμβούν οπουδήποτε κατά μήκος του μηριαίου οστού, από ακριβώς κάτω από τον ελάσσονα τροχαντήρα μέχρι και ακριβώς επάνω από το υπερκονδύλιο κύρτωμα. Αυτά τα κατάγματα συμβαίνουν μετά από μικρό ή καθόλου τραυματισμό και μερικοί ασθενείς βιώνουν πόνο στο μηρό ή στη βουβωνική χώρα, που συνδέεται συχνά με απεικονιστικά ευρήματα των καταγμάτων κόπωσης, εβδομάδες ή και μήνες πριν παρουσιάσουν πλήρες κάταγμα μηριαίου. Τα κατάγματα είναι συχνά αμφοτερόπλευρα, ως εκ τούτου το αντίπλευρο μηριαίο οστό πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς που έλαβαν διφωσφονικά και που έχουν υποστεί κάταγμα του μηριαίου άξονα. Πτωχή επούλωση των καταγμάτων αυτών έχει επίσης αναφερθεί. Η διακοπή των διφωσφονικών σε

ασθενείς που υπάρχει υποψία ότι έχουν άτυπο κάταγμα μηριαίου θα πρέπει να εκτιμηθεί εν αναμονή της αξιολόγησης του ασθενούς, με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση του κινδύνου οφέλους. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διφωσφονικά οι ασθενείς πρέπει να ευαισθητοποιούνται ώστε να αναφέρουν οποιοδήποτε πόνο στο μηρό, στο ισχίο ή στη βουβωνική χώρα και κάθε ασθενής που παρουσιάζει αυτά τα συμπτώματα πρέπει να αξιολογείται για ατελές κάταγμα του μηριαίου.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, σε έλλειψη λακτάσης Lapp ή σε δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί συμβατικές μελέτες αλληλεπιδράσεων. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών δε βρέθηκαν κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

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

Η νατριούχος ρισεδρονάτη δε μεταβολίζεται συστηματικά, δεν επάγει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 και δεσμεύεται σε μικρό βαθμό από τις πρωτεΐνες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της νατριούχου ρισεδρονάτης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 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 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Actonel δεν έχει κάποια ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η νατριούχος ρισεδρονάτη διερευνήθηκε σε κλινικές μελέτες φάσης III στις οποίες συμμετείχαν περισσότερες από 15.000 ασθενείς. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών ήταν ήπιας έως 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 ρισεδρονάτης την ημέρα (n=5.020) ή με εικονικό φάρμακο (n=5.048) και θεωρείται ότι πιθανόν έχουν σχέση με τη 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: Κεφαλαλγία (1,8% έναντι 1,4%).

Οφθαλμικές διαταραχές
Όχι συχνές: Ιρίτιδα*.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: Δυσκοιλιότητα (5% έναντι 4,8%), δυσπεψία (4,5% έναντι 4,1%), ναυτία (4,3% έναντι 4%), 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 του οισοφάγου (0,2% έναντι 0,2%).

Σπάνιες: Γλωσίτιδα (<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%).

Παρακλινικές εξετάσεις

Σπάνιες: Μη φυσιολογικές δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας.

* Η συχνότητα δεν προκύπτει από τις μελέτες φάσης III για την οστεοπόρωση. Η συχνότητα βασίζεται σε ευρήματα ανεπιθύμητων ενεργειών/εργαστηριακών/επανεκτίμησης αμφισβητούμενων αποτελεσμάτων από προηγούμενες κλινικές μελέτες.

Σε μια κλινική μελέτη φάσης III με νόσο Paget όπου έγινε σύγκριση της ρισεδρονάτης έναντι της ετιδρονάτης (61 ασθενείς σε κάθε ομάδα), αναφέρθηκαν επιπλέον οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες ενδεχομένως, σύμφωνα με τους ερευνητές, να έχουν σχέση με το φάρμακο (η συχνότητα εμφάνισης με τη ρισεδρονάτη είναι μεγαλύτερη από εκείνη με την ετιδρονάτη): αρθραλγία (9,8% έναντι 8,2%), αμβλυωπία, άπνοια, βρογχίτιδα, κολίτιδα, βλάβη κερατοειδούς, κράμπες των κάτω άκρων, ζάλη, ξηροφθαλμία, γριπώδης συνδρομή, υπασβεστιαμία, μυασθένεια, νεόπλασμα, νυκτερινή ενούρηση, περιφερικό οίδημα, άλγος οστών, άλγος στο στήθος, εξάνθημα, παραρρινοκολπίτιδα, εμβοές και μείωση σωματικού βάρους (όλες σε ποσοστό 1,6% έναντι 0,0%).

Εργαστηριακά ευρήματα

Σε ορισμένους ασθενείς έχει αναφερθεί πρόιμη, παροδική, ασυμπτωματική και ήπια μείωση στα επίπεδα του ασβεστίου και των φωσφορικών στον ορό.

Επιπλέον, αναφέρθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος (άγνωστη συχνότητα):

Οφθαλμικές διαταραχές

Ιρίτιδα, ραγοειδίτιδα.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Οστεονέκρωση της γνάθου.

Διαταραχές του δέρματος και του 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, τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας.

Απώλεια μαλλιών.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος
Αναφυλακτική αντίδραση.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων
Σοβαρές ηπατικές διαταραχές. Στις περισσότερες από τις περιπτώσεις που αναφέρθηκαν οι ασθενείς ελάμβαναν επίσης και άλλα προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν ηπατικές διαταραχές.

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, οι ακόλουθες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί (συχνότητα σπάνιες):
Άτυπα υποτροχαντήρια κατάγματα και κατάγματα της διάφυσης του μηριαίου (ανεπιθύμητη ενέργεια της κατηγορίας των διφωσφονικών).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός, Τηλ.: + 30 213-2040200, Φαξ: + 30 210-6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

4.9 Υπερδοσολογία

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

Μπορεί να παρουσιαστεί μείωση του ασβεστίου στον ορό σε σημαντική υπερδοσολογία. Ορισμένοι από τους ασθενείς αυτούς είναι δυνατό να παρουσιάσουν επίσης σημεία και συμπτώματα υπασβεστιαϊμίας.

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: M05BA07.

Μηχανισμός δράσης

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Οστική νόσος του Paget

Στο κλινικό πρόγραμμα, το Actonel μελετήθηκε σε ασθενείς με τη νόσο του Paget. Μετά τη θεραπεία με Actonel 30 mg/ημέρα για 2 μήνες παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα:

- Η αλκαλική φωσφατάση του ορού εξομαλύνθηκε στο 77% των ασθενών σε σύγκριση με το 11% στην ομάδα ελέγχου (400 mg ετιδρονάτης/ημέρα για 6 μήνες). Παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις στην υδροξυπρολίνη/κρεατινίνη και στη δεοξυπυριδινολίνη/κρεατινίνη των ούρων.
- Ακτινογραφίες που ελήφθησαν στη βάση αναφοράς των μετρήσεων και μετά από 6 μήνες παρουσίασαν μείωση στο βαθμό των οστεολυτικών βλαβών τόσο στο σκελετό των άκρων όσο και στον αξονικό σκελετό. Δεν παρατηρήθηκαν νέα κατάγματα.

Η παρατηρηθείσα ανταπόκριση ήταν παρόμοια σε ασθενείς με νόσο του Paget, ανεξάρτητα από το εάν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε άλλες θεραπείες για τη νόσο του Paget ή από τη σοβαρότητα της νόσου.

Δεκαοκτώ μήνες μετά από την έναρξη μιας εφάπαξ δίμηνης αγωγής με Actonel σε ποσοστό 53% των ασθενών οι βιοχημικές παράμετροι παρέμειναν σε ύφεση.

Σε μια μελέτη, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, στην οποία συγκρίθηκε η χορήγηση της δόσης, πριν από το πρωινό και η χορήγησή της σε άλλες ώρες της ημέρας, οι αυξήσεις της οστικής πυκνότητας (BMD) στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης ήταν στατιστικά μεγαλύτερες όταν η δόση χορηγήθηκε πριν από το πρωινό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της νατριούχου ρισεδρονάτης ερευνήθηκε σε μία εξελισσόμενη μελέτη 3 ετών (μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο [placebo], πολυκεντρική, παράλληλων ομάδων μελέτη, διάρκειας ενός έτους ακολουθούμενη από θεραπεία ανοικτής ετικέτας 2 ετών) σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 4 ετών έως < 16 ετών με ήπια έως μέτρια ατελή οστεογένεση. Σε αυτή τη μελέτη, οι ασθενείς που ζύγισαν 10-30 kg ελάμβαναν 2,5 mg ρισεδρονάτης ημερησίως και οι ασθενείς των οποίων το σωματικό βάρος ήταν >30 kg ελάμβαναν 5 mg την ημέρα.

Μετά από την ολοκλήρωση της τυχαιοποιημένης, διπλά-τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο (placebo) φάσης, διάρκειας ενός έτους, καταδείχθηκε μια στατιστικά σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας (BMD) στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης για την ομάδα της ρισεδρονάτης έναντι της ομάδας placebo. Ωστόσο, στην ομάδα της ρισεδρονάτης βρέθηκε αυξημένος αριθμός ασθενών με κατ'ελάχιστον 1, νέων μορφομετρικών σπονδυλικών καταγμάτων (διάγνωση με ακτινογραφία), συγκριτικά με την ομάδα placebo. Κατά τη διάρκεια της διπλά-τυφλής περιόδου, διάρκειας ενός έτους, το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν κλινικά κατάγματα ήταν 30,9% στην ομάδα της ρισεδρονάτης και 49% στην ομάδα placebo. Κατά την περίοδο της ανοικτής ετικέτας, όταν όλοι οι ασθενείς έλαβαν ρισεδρονάτη (12ος μήνας έως 36ος μήνας), κλινικά κατάγματα αναφέρθηκαν σε ποσοστό 65,3% των ασθενών που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα placebo και 52,9% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά στην ομάδα της ρισεδρονάτης. Συνολικά, τα αποτελέσματα δεν υποστηρίζουν τη χρήση της νατριούχου ρισεδρονάτης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια ατελή οστεογένεση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απορρόφηση μετά την από στόματος χορήγηση είναι σχετικά ταχεία (t_{max} ~1 ώρα) και είναι ανεξάρτητη της δόσης στο εύρος που μελετάται (2,5 έως 30 mg). Η μέση βιοδιαθεσιμότητα του χορηγούμενου δισκίου

από το στόμα 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.

Βιομετασχηματισμός

Δεν υπάρχουν αποδείξεις συστηματικού μεταβολισμού της νατριούχου ρισεδρονάτης.

Αποβολή

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.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε τοξικολογικές μελέτες που διεξήχθησαν σε αρουραίους και σκύλους εντοπίστηκαν τοξικές δόσοεξαρτώμενες 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 εκθέσεις που θεωρήθηκαν ότι ήταν πάνω από το ανώτατο θεραπευτικό όριο έκθεσης του ανθρώπου. Στα τρωκτικά συχνά σημειώθηκαν περιπτώσεις δόσοεξαρτώμενου ερεθισμού των ανώτερων 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 δόσεις παρόμοιες με τις δόσεις των κλινικών μελετών διαπιστώθηκαν μεταβολές της οστεοποίησης στο στέρνο ή/και το κρανίο των εμβρύων στους αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε καθώς επίσης υπασβεστιαμία και θνητότητα σε εγκύους αρουραίους 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 ανέστειλε τις μελέτες 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

<i>Πυρήνας δισκίου:</i>	Λακτόζη μονοϋδρική Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική Κροσποβιδόνη Μαγνήσιο στεατικό
<i>Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:</i>	Υπρομελλόζη Πολυαιθυλενογλυκόλη Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου Τιτανίου διοξείδιο E171.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη (blister) από αδιαφανές PVC/φύλλο αλουμινίου που περιέχει 14 δισκία, συσκευασμένα σε χάρτινο κουτί με αριθμό δισκίων 28 (2 x 14) και 14 (1 x 14).

Συσκευασία δείγματος - Κυψέλη (blister) από αδιαφανές PVC/φύλλο αλουμινίου που περιέχει 3 δισκία, συσκευασμένα σε χάρτινο κουτί με αριθμό δισκίων 3 (1 x 3).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμιά ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Specifar ABEE
28ης Οκτωβρίου 1,
Αγ. Βαρβάρα, 123 51,
Αθήνα – Ελλάδα
Τηλ.: +30 210 54 01 500
email: info@specifar.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

68871/01-12-2014

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24.04.2000

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23.06.2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

03.02.2014