

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

# РИЗОСТИН

(RISOSTIN)

### **Склад:**

*діюча речовина:* ризедронат натрію;

1 таблетка містить 35 мг ризедронату натрію у формі ризедронату натрію геміпентагідрату;

*допоміжні речовини:* кремнію діоксид колоїдний безводний, мальтодекстрин, маніт (E 421), повідон, крохмаль прежелатинізований, натрію крохмальгліколят (тип А), натрію стеарилфумарат, етанол безводний;

*оболонка таблетки:* сахароза, триетилцитрат, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172), тальк, етанол безводний, спирт полівініловий – поліетиленгліколь щеплений сополімер.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки у формі модифікованої капсули з оболонкою оранжевого кольору, на одному боці таблетки відбиток «RS», на іншому – «35».

**Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток. Бісфосфонати. Код АТХ M05B A07.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Ризедронат натрію є інгібітором резорбції кісткової тканини. Він має високий ступінь афінності до кристалів гідроксіапатиту кістки і чинить виражену антирезорбтивну дію. На клітинному рівні препарат інгібує активність остеокластів. Дані гістоморфометрії свідчать, що ризедронат натрію знижує частоту утворення ділянок ремоделювання і

рівень резорбції кісткової тканини в цих ділянках.

Остеопороз являє собою дегенеративний процес у кістковій тканині, що призводить до зниження її маси та підвищення ризику переломів хребта, шийки стегна, зап'ястка. Діагноз остеопорозу підтверджується при виявленні зниження маси кісткової тканини, переломів, що реєструються рентгенографічно, наявності переломів в анамнезі, наявності кіфозу, що свідчить про переломи хребта. Остеопороз зустрічається як у жінок, так і в чоловіків, однак у жінок в менопаузі він зустрічається частіше.

У нормі формування та резорбція кісткової тканини тісно пов'язані: стара кісткова тканина піддається резорбції та заміщується новоутвореною. При постменопаузному остеопорозі резорбція кісткової тканини проходить більш інтенсивно, ніж її формування, що призводить до зниження маси кісткової тканини та підвищення ризику переломів, особливо переломів хребта та шийки стегна. Приблизно у 40 % жінок віком від 50 років існує значний ризик виникнення вказаних переломів. При виникненні першого перелому, пов'язаного з остеопорозом, ризик наступних переломів зростає приблизно у 5 разів. Приблизно у одного з п'яти чоловіків віком від 50 років також відбувається перелом внаслідок остеопорозу.

Щоденне застосування ризедронату натрію в дозі 5 мг у постменопаузі призводить до швидкого зниження рівня резорбції кісткової тканини без суттєвого пригнічення рівня її формування. Вже за два тижні рівень ремоделювання знижується, а через 6 місяців зниження досягає максимуму. При цьому досягається рівновага між процесами формування та резорбції, що наближається до норми такої рівноваги в пременопаузі.

Прийом ризедронату, який призначали у дозі 5 мг щодня протягом 3 років, збільшував мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) поперекового відділу хребта, шийки стегна, вертлюга стегна і кісток зап'ястка та підтримував незмінною щільність кісткової тканини у середній частині променевої кістки порівняно з контрольною групою.

Вплив ризедронату натрію на кісткову тканину (зростання МЩКТ та зниження вмісту маркерів ремоделювання кісткової тканини) у чоловіків та жінок був подібним.

#### *Фармакокінетика.*

При пероральному застосуванні препарат швидко ( $T_{max} \sim 1$  годину) всмоктується у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, рівень всмоктування не залежить від дози. Середній рівень біодоступності при застосуванні як у таблетках, так і в розчині становить 0,63 %. Рівень всмоктування при прийомі через 30 хвилин після їди на 55 % нижче, ніж при прийомі препарату натще. Рівень всмоктування при прийомі за 30 хвилин до їди або через 2 години після їди однаковий. Біодоступність препарату у чоловіків та жінок була подібною.

Ризедронат натрію не метаболізується системно, не діє на ензими цитохрому P450 і слабо зв'язується з білками (приблизно 24 %). Приблизно половина дози, що потрапляє до організму, виводиться із сечею упродовж 24 годин.

Після всмоктування ризедронату профіль залежності «концентрація-час» носить мультифазний характер: у початковому періоді період напіввиведення становить приблизно 1,5 години, а в кінцевій експоненціальній фазі – 480 годин. Хоча швидкість виведення бісфосфонатів із кісткової тканини невідома, показник напіввиведення у 480 годин у кінцевій експоненціальній фазі, імовірно, відображає дисоціацію ризедронату з поверхнею кісток.

Нирковий кліренс не залежить від концентрації і являє собою лінійне співвідношення між

нирковим кліренсом препарату і кліренсом креатиніну. Неабсорбований ризедронат натрію виводиться у незмінній формі з калом.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

- Лікування постменопаузного остеопорозу: для зменшення ризику переломів хребців.
- Лікування підтвердженого постменопаузного остеопорозу: для зменшення ризику переломів стегнової кістки.
- Лікування остеопорозу у чоловіків з високим ризиком переломів.

### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату.
- Гіпокальціємія.
- Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Не було виявлено клінічно значущих взаємодій з нижчеперерахованими засобами: нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), H<sub>2</sub>-блокатори, інгібітори протонного насоса, блокатори кальцієвих каналів, бета-блокатори, тіазиди, глюкокортикоїди, антикоагулянти, протисудомні засоби, серцеві глікозиди, естрогенові препарати.

*Антацидні засоби/добавки, які містять полівалентні катіони (кальцій, магній, алюміній, залізо).*

Можливо порушення всмоктування ризедронату.

*Взаємодія з харчовими продуктами.*

Їжа, напої (за винятком звичайної води) та лікарські засоби, які містять полівалентні катіони (такі як кальцій, магній, залізо та алюміній), можуть впливати на всмоктування ризедронату, тому їх не слід приймати одночасно з препаратом Ризостин. Для досягнення передбаченої ефективності лікування необхідно чітко дотримуватися рекомендацій із дозування препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Ризедронат не піддається системному метаболізму, не індукує ферменти групи цитохрому P450 і незначною мірою зв'язується з білками плазми крові.

У дослідженнях III фази з вивчення застосування ризедронату натрію при остеопорозі, де препарат призначали щодня, ацетилсаліцилову кислоту або НПЗП приймали відповідно 33 % та 45 % пацієнтів. У дослідженнях III фази, де препарат призначали щодня або один раз на

тиждень для жінок у постменопаузальному періоді, ацетилсаліцилову кислоту або НПЗП приймали відповідно

57 % та 40 % пацієнтів. Серед пацієнтів, які одночасно регулярно приймали (3 або більше днів на тиждень) ацетилсаліцилову кислоту або НПЗП, частота виникнення побічних явищ з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у групі прийому ризедронату натрію була подібною до такої у контрольній групі.

Ризедронат натрію можна застосовувати одночасно з естрогеновими препаратами, якщо така комбінація вважається доцільною.

### **Особливості застосування.**

Харчові продукти, напої (окрім звичайної води) та лікарські засоби, які містять полівалентні катіони (такі як кальцій, магній, залізо та алюміній), впливають на всмоктування бісфосфонатів, тому їх не можна приймати одночасно з препаратом.

Для досягнення передбаченої ефективності лікування необхідно чітко дотримуватися рекомендацій із дозування препарату.

Ефективність бісфосфонатів у лікуванні постменопаузального остеопорозу була підтверджена у пацієнтів з низькою щільністю кісткової тканини та/або з частими переломами. Літній вік або наявність клінічних факторів ризику перелому самі по собі не є достатнім приводом для ініціювання лікування остеопорозу бісфосфонатами. Доказові дані на підтвердження ефективності бісфосфонатів, у тому числі ризедронату, у осіб літнього віку (вік понад 80 років) наразі обмежені.

Застосування деяких бісфосфонатів було асоційоване з виникненням езофагіту, гастриту, виразок шлунково-кишкового тракту та виразок стравоходу. У зв'язку з цим пацієнти повинні звертати особливу увагу на інструкції з дозування препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Особлива обережність при лікуванні цим засобом показана у таких випадках:

- у пацієнтів з ураженнями стравоходу в анамнезі, які сповільнюють проходження їжі через стравохід або його випорожнення, наприклад стриктура або ахалазія;
- у пацієнтів, які не можуть залишатися у вертикальному положенні протягом принаймні 30 хвилин після прийому таблетки;
- у випадку застосування ризедронату пацієнтам з активними або нещодавно перенесеними ураженнями стравоходу чи верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Лікар, який призначає препарат, повинен наголосити пацієнтам на важливості ретельного дотримання інструкцій з дозування препарату та відстеження будь-яких ознак чи симптомів можливої реакції з боку стравоходу. Пацієнтів слід інструктувати щодо необхідності своєчасного звернення за медичною допомогою у випадку розвитку симптомів подразнення стравоходу, таких як дисфагія, біль при ковтанні, біль за грудниною або поява/посилення печії.

При прийомі ризедронату необхідне адекватне надходження кальцію і вітаміну D з їжею, особливо

при хворобі Педжета, коли рівень ремоделювання кісткової тканини суттєво підвищений.

Гіпокальціємію необхідно пролікувати до початку терапії. Інші порушення з боку кісткової тканини та обміну мінеральних речовин (наприклад, дисфункція паращитовидних залоз, гіповітаміноз D) слід лікувати одночасно з початком терапії препаратом.

У онкологічних пацієнтів, які отримували лікування, що включало переважно внутрішньовенне введення бісфосфонатів, спостерігалися випадки остеонекрозу нижньої щелепи, зазвичай асоційованого з екстракцією зубів та/або місцевою інфекцією (у тому числі остеомієлітом). Багато з цих пацієнтів також отримували хіміотерапію та кортикостероїди. Випадки остеонекрозу нижньої щелепи також були зареєстровані у пацієнтів з остеопорозом, які отримували бісфосфонати перорально.

До початку лікування бісфосфонатами хворим із супутніми факторами ризику (наприклад, пухлини, хіміотерапія, променева терапія ділянки голови і шиї, недостатня гігієна ротової порожнини) необхідно провести стоматологічний огляд та профілактичне лікування. Під час лікування таким хворим по можливості слід утримуватися від інвазивних стоматологічних процедур.

#### *Остеонекроз зовнішнього слухового каналу*

Зафіксовано випадки остеонекрозу зовнішнього слухового каналу на тлі застосування бісфосфонатів, головним чином при тривалій терапії. Можливі фактори ризику для розвитку остеонекрозу зовнішнього слухового каналу включають застосування стероїдів та хіміотерапії та/або місцеві фактори ризику, такі як інфекція або травма. Імовірність розвитку остеонекрозу зовнішнього слухового каналу слід оцінювати у тих пацієнтів, які отримують бісфосфонати, у яких виникають симптоми з боку вуха, в тому числі хронічні інфекції вуха.

#### *Атипові переломи стегнової кістки*

На тлі терапії бісфосфонатами можуть спостерігатися атипові підвертлюжні та діафізарні переломи стегнової кістки, переважно у пацієнтів, які отримують тривале лікування з приводу остеопорозу. Ці поперечні або скіснопоперечні переломи можуть зустрічатися у будь-якій ділянці стегнової кістки – від місця безпосередньо під малим вертлюгом до місця безпосередньо над надвиростковим потовщенням. Такі переломи виникають після мінімальної травми або й за відсутності травми, у деяких пацієнтів спостерігається біль у стегні або у паховій ділянці, що часто супроводжується ознаками стресового перелому за результатами візуалізаційних діагностичних методів, які виявляються вже за кілька тижнів або місяців до повного перелому стегнової кістки. Ці переломи часто двобічні, у зв'язку з цим у пацієнтів, які отримують бісфосфонати, у випадку виникнення діафізарного перелому стегнової кістки необхідно оглянути також і контралатеральну стегнову кістку. Також повідомлялося про погане зрощення цих переломів. Слід зважити доцільність відміни терапії бісфосфонатами для пацієнтів, у яких підозрюється атиповий перелом стегнової кістки, враховуючи співвідношення «користь/ризик» у конкретного пацієнта.

Під час лікування бісфосфонатами пацієнтам слід повідомляти про будь-які випадки виникнення болю у стегні або паховій ділянці, і кожного такого пацієнта слід обстежити на наявність неповного перелому стегнової кістки.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Потенційний ризик для людини невідомий.

Ризедронат натрію не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Жодного впливу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не виявлено, але необхідно зважати, що під час прийому препарату можливі побічні реакції з боку органів зору, що можуть супроводжуватися погіршенням гостроти зору та світлобоязню.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Рекомендована доза – 35 мг 1 раз на тиждень, перорально.

Для досягнення певного ефекту необхідно суворо дотримуватись інструкції з прийому препарату. Препарат слід приймати натще, не менше як за 30 хвилин до вживання їжі, напоїв (окрім звичайної води) або інших лікарських засобів. Таблетку слід приймати стоячи, проковтнути цілою, не розжовуючи, і запити достатньою кількістю води (не менше 120 мл) для того, щоб вона потрапила у шлунок.

Протягом як мінімум 30 хвилин після прийому таблетки хворий повинен перебувати у вертикальному положенні.

Якщо дозу пропущено, таблетку треба прийняти у той день, коли про неї згадали. Далі пацієнт повинен приймати одну таблетку щотижня у той день, коли він/вона звичайно приймає таблетки. Не можна приймати дві таблетки у той самий день.

Необхідно розглянути доцільність додаткового прийому кальцію та вітаміну D, якщо надходження цих речовин з їжею недостатнє:

#### *Пацієнти літнього віку.*

Не виявлено жодної різниці в ефективності або безпечності ризедронату натрію залежно від віку пацієнта. Таким чином, пацієнти літнього віку не потребують коригування дозування. Те ж саме стосується людей віком від 75 років.

#### *Пацієнти із порушеннями функції нирок.*

Для пацієнтів із нирковою недостатністю легкого або середнього ступеня тяжкості немає необхідності коригувати дозування. Пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв) застосування препарату протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Оптимальна тривалість лікування остеопорозу бісфосфонатами дотепер не визначена. Необхідно періодично переоцінювати потребу у подальшому продовженні прийому препарату Ризостин, враховуючи користь та потенційний ризик такого лікування у конкретного пацієнта, особливо після лікування тривалістю 5 років або більше.

## *Особи, які приймають ацетилсаліцилову кислоту/НПЗП.*

Серед пацієнтів, які приймали ацетилсаліцилову кислоту або НПЗП регулярно (3 або більше днів на тиждень), частота виникнення побічних явищ з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у групі прийому ризедронату натрію була подібною до такої серед пацієнтів контрольної групи

(див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

## *Діти.*

Оскільки дані про безпеку та ефективність застосування ризедронату натрію дітям (віком до 18 років) недостатні, препарат не застосовують цим пацієнтам.

## ***Передозування.***

Інформація про будь-яке специфічне лікування гострого передозування ризедронату натрію наразі відсутня.

При значному передозуванні можливе зниження кальцію у сироватці крові та розвиток симптомів гіпокальціємії.

*Лікування.* Необхідно дати пацієнту молоко або антациди, що містять магній, кальцій або алюміній, для зв'язування ризедронату натрію та зменшення його всмоктування.

У випадку значного передозування (якщо минуло не більше 30 хвилин після прийому препарату) можна рекомендувати промивання шлунка. Також можна використати загальноприйняті засоби для зняття симптомів гіпокальціємії, включаючи внутрішньовенне введення препаратів кальцію.

## ***Побічні реакції.***

Більшість побічних реакцій під час клінічних досліджень були слабкими або помірними та не потребували відміни препарату.

*З боку нервової системи:* головний біль.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* диспепсія, нудота, запор, діарея, біль у животі, дуоденіт, езофагіт, гастрит, дисфагія, виразки стравоходу, глосит, стриктура стравоходу.

*З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини:* біль у м'язах, суглобах та кістках.

*Результати лабораторних досліджень:* рідко – зміни показників функції печінки.

У деяких пацієнтів спостерігалось раннє тимчасове безсимптомне легке зниження сироваткових рівнів кальцію і фосфатів.

*З боку органів зору:* запалення райдужної оболонки, увеїт, кон'юнктивіт, епісклерит, ірит, склерит.

*З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини:* атипові підвертлюжні та діафізарні переломи стегнової кістки, остеонекроз нижньої щелепи.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* реакції гіперчутливості і шкірні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк, генералізоване висипання, кропив'янку, а також бульозні шкірні реакції і лейкоцитокластичний васкуліт (іноді спостерігалися тяжкі реакції, у тому числі поодинокі випадки синдрому Стівенса-Джонсона і токсичного епідермального некролізу); випадання волосся.

*З боку імунної системи:* анафілактична реакція.

*Гепатобіліарні розлади:* серйозні розлади з боку печінки. У більшості зафіксованих випадків пацієнти також отримували лікування іншими препаратами з відомою здатністю спричиняти розлади з боку печінки.

Дуже рідко: остеонекроз зовнішнього слухового каналу (небажана реакція класу бісфосфонатів).

**Термін придатності.** 5 років.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 30 °C у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 4 таблетки у блістері, по 1 блістеру у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Фармасайнс Інк./Pharmascience Inc.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

6111 Роялмаунт Авеню, 100, Монреаль, Квебек H4P 2T4, Канада.

6111 Royalmount Avenue, 100, Montreal, Quebec H4P 2T4, Canada.