

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Norifaz przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia i choroby

Osteoporoza charakteryzuje się występowaniem nieprawidłowości w przebudowie tkanki kostnej, które prowadzą do zmniejszenia jej masy na jednostkę objętości i zmian w mikroarchitekturze pierwotnie korowej warstwy kości. Do zaburzenia równowagi w procesie przebudowy kości dochodzi z powodu zwiększenia wskaźnika absorpcji w stosunku do wskaźnika tworzenia się kości. Zmiany histologiczne kości obejmują zmniejszenie grubości warstwy korowej oraz zmniejszenie liczby i wymiarów beleczek w kości gąbczastej. Mineralizacja nie zostaje zaburzona, zaś osteoporotyczna kość jest krucha, ale nie miękka (Emkey 2004 [1]; Khan 2006 [2]). Określana niekiedy mianem „cichego złodzieja”, osteoporoza stanowi poważny problem zdrowia publicznego. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych 44 miliony kobiet i mężczyzn w wieku >50 lat ma zmniejszoną masę kostną (osteopenię) lub choruje na osteoporozę. Szacuje się, że na osteoporozę choruje 8 milionów kobiet w wieku >50 lat, a zmniejszoną masę kostną mają 22 miliony kobiet (Gaudio 2005 [3]). Najbardziej wyniszczającymi skutkami osteoporozy są złamania kości, szczególnie złamania kręgow i kości udowych. Złamania osteoporotyczne wiążą się ze zmiennym zwiększeniem śmiertelności i chorobowości (Fraenkel 2006 [4]; Silverman 2007 [5]). W zapobieganiu i leczeniu osteoporozy stosowanych jest obecnie kilka bisfosfonianów. Należą do nich ryzedronian (Actonel), alendronian (Fosamax) i ibandronian (Bonviva). Działanie bisfosfonianów wynika z ich podobieństwa pod względem budowy do pirofosforanu znajdującego się w kościach. Bisfosfoniany wiążą się chemicznie z hydroksyapatytem wapnia na powierzchni kości, a następnie są wychwytywane przez osteoklasty. Leki te hamują czynności osteoklastów i skracają ich przeżycie, nie wpływając na ich wytwarzanie, dzięki czemu ograniczona zostaje resorpcja kości (Russell 2008 [6]).

Szacuje się, że w 2010 r. 22 miliony kobiet i 5,5 miliona mężczyzn w UE miało osteoporozę według kryteriów diagnostycznych WHO. Dane na temat częstości występowania złamań szyjki kości udowej były dostępne dla większości krajów UE, podczas gdy informacje na temat częstości występowania złamań przedramienia, złamań kręgow i innych złamań osteoporotycznych w poszczególnych krajach były ograniczone.

Oszacowana liczba nowych złamań, do których doszło w 2010 r. na terenie UE wynosiła 3,5 miliona, z czego około 610 000 stanowiły złamania szyjki kości udowej, 520 000 – złamania kręgow, 560 000 – złamania kości przedramienia i 1 800 000 – inne złamania (tj. miednicy, żeber, kości ramiennej, kości piszczelowej, kości strzałkowej, obojczyka, łopatki, mostka oraz inne złamania kości udowej). Dwie trzecie wszystkich przypadkowych złamań dotyczyło kobiet. W populacji osób w wieku 50 i więcej lat, które dożyły 2010 r., u 3,3 miliona występowało przetrwałe złamanie szyjki kości udowej (utrzymujące się złamanie szyjki kości udowej z przeszłości). Liczbę kobiet i mężczyzn ze złamaniami kręgow w wywiadzie oszacowano na 3,5 miliona. Oszacowana liczba zgonów związanych przyczynowo ze złamaniami, do których doszło w 2010 r., wynosiła 43 000. Około 50% zgonów kobiet związanych ze złamaniami dotyczyło złamań szyjki kości udowej, 28% – kręgow i 22% – innych złamań. Wskaźniki dla mężczyzn wynosiły, odpowiednio, 47%, 39% i 14% (Raport WHO 2010 r. [7]).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści związanych z leczeniem

Produkt leczniczy Ryzedronian sodu 75 mg, tabletki powlekane, podlegający rejestracji przez firmę ADAMED jest produktem generycznym i podmiot odpowiedzialny nie przeprowadził badań dotyczących jego skuteczności.

Produkt Ryzedronian sodu 75 mg, tabletki powlekane, zalecany jest w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie ze zwiększonym ryzykiem złamań. Proponowane wskazanie odpowiada zatwierdzonemu wskazaniu dla produktu referencyjnego, Actionel 75 mg, tabletki powlekane (ChPL dla produktu Actionel 75 mg, 2011 r. [8]).

Ryzedronian sodu, substancja czynna niniejszego produktu leczniczego, jest syntetyczną pochodną nieorganicznego pirofosforanu, występującego naturalnie modulatora obrotu metabolicznego kości, w którym dwie reszty fosforanowe połączone są wiązaniem estrowym. Należy on do farmakoterapeutycznej grupy leków wpływających na strukturę i mineralizację kości. Ryzedronian sodu wywiera swoje działanie na powierzchni kości, gdzie zostaje wychwycony przez osteoklasty podczas resorpcji kości. Substancja czynna hamuje resorpcję kości na szereg sposobów, w tym poprzez wpływ na migrację i przyłączanie do kości, różnicowanie i aktywność resorpcyjną osteoklastów. Substancja czynna produktu Ryzedronian sodu 75 mg, tabletki powlekane, słabo wchłania się z przewodu pokarmowego i około 50% wchłoniętego leku podlega selektywnemu wychwytowi przez szkielet, zaś pozostała część zostaje wydalona z moczem w niezmienionej formie. Wchłanianie ryzedronianu sodu może być zaburzone przez pokarm, kationy wielowartościowe i napoje (inne niż czysta woda). Nie ma dowodów wskazujących na ogólnoustrojowy metabolizm ryzedronianu sodu u ludzi, zaś związek nie jest wrażliwy na działanie wysokich temperatur i odczynników chemicznych, a także enzymów znajdujących się w organizmie, w związku z czym bardzo mało prawdopodobne jest wystąpienie potencjalnych interakcji metabolicznych z innymi lekami. Ryzedronian sodu został przebadany w szeregu badań klinicznych, w których wykazano jego bezpieczeństwo i skuteczność w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie ze zwiększonym ryzykiem złamań. W leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej ryzedronian sodu zwiększa gęstość mineralną tkanki kostnej kręgosłupa i stawu biodrowego, a także zmniejsza ryzyko złamań kręgow. Skuteczność ryzedronianu sodu została potwierdzona nie tylko w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej, ale również w innych wskazaniach, takich jak choroba Pageta, osteoporoza spowodowana leczeniem glikokortykoidami oraz osteoporoza u mężczyzn z dużym ryzykiem złamań. U kobiet po menopauzie z osteoporozą wykazano równoważną skuteczność ryzedronianu w schematach dawkowania raz na dobę, raz na tydzień i raz na miesiąc. Możliwy jest zatem wybór wygodniejszego schematu dawkowania przez 2 kolejne dni każdego miesiąca w celu uzyskania lepszego przestrzegania schematu leczenia. Stwierdzane w badaniach klinicznych działania niepożądane występowały przeważnie ze zbliżoną częstością w grupach aktywnego leczenia i grupach placebo, co potwierdziło korzystny profil bezpieczeństwa ryzedronianu sodu. Leczenie ryzedronianem sodu wiązało się zazwyczaj z występowaniem działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego o natężeniu łagodnym do umiarkowanego. Wszelkie informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, takie jak przeciwwskazania, środki ostrożności, stosowanie w ciąży i w okresie karmienia piersią, interakcje i przedawkowanie opisane w ChPL i ulotce dla pacjenta wspomnianego wyżej produktu są zgodne z danymi dostępnymi w publikacjach literatury naukowej oraz informacjami zawartymi w odpowiednich dokumentach dotyczących produktu referencyjnego, Actonel 75 mg, tabletki powlekane. (Moduł 2.5 dokumentacji rejestracyjnej produktu Ryzedronian sodu 75 mg, tabletki powlekane. 2013 [9]).

VI.2.3 *Nieznane fakty dotyczące korzyści z leczenia*

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa u kobiet w ciąży oraz u pacjentów poniżej 18 roku życia.

VI.2.4 *Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania*

Istotne stwierdzone ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Martwica kości żuchwy	Ciężkie działanie niepożądane. Istnieją doniesienia postmarketingowe dotyczące przypadków martwicy kości żuchwy stwierdzanych u pacjentów leczonych bisfosfonianami. Większość przypadków stwierdzanych było po zabiegach dentystycznych, takich jak usuwanie zębów i dotyczyło pacjentów z	Przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami u pacjentów z czynnikami ryzyka należy rozważyć badanie dentystyczne obejmujące odpowiednie dentystyczne zabiegi profilaktyczne.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	<p>chorobami nowotworowymi leczonych bisfosfonianami, niektóre jednak występowały u pacjentów stosujących doustne leczenie osteoporozy pomenopauzalnej oraz leczenie z innych przyczyn. Martwica kości żuchwy należy do rzadko stwierdzanych zdarzeń. Liczne czynniki ryzyka. Ustalenie, czy zdarzenia te są związane ze stosowaniem bisfosfonianów, jednocześnie przyjmowanych leków lub innych metod leczenia, choroby zasadniczej pacjenta czy też innych stanów współistniejących będących czynnikami ryzyka (np. niedokrwistość, zakażenie, występująca wcześniej choroba jamy ustnej, nowotwór, immunosupresja, radioterapia obszaru głowy i szyi lub zła higiena jamy ustnej) ryzyka nie jest możliwe (8).</p>	
<p>Podrażnienie i choroby górnego odcinka przewodu pokarmowego</p>	<p>Poważne reakcje, w niektórych przypadkach konieczna była hospitalizacja. Bisfosfoniany mogą wywoływać takie zaburzenia i choroby górnego odcinka przewodu pokarmowego jak zaburzenia połykania, zapalenie przełyku, owrzodzenie przełyku, nadżerki przełyku i wrzody żołądka z towarzyszącym niekiedy krwawieniem, po których w nielicznych przypadkach dochodzi do zwężenia lub perforacji przełyku. Stwierdzona w badaniach klinicznych fazy III częstość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego wyniosła $\geq 1\%$. Grupy ryzyka lub czynniki ryzyka: Pacjent ze stanem zapalnym przewodu pokarmowego, równoczesne stosowanie leków podrażniających błonę śluzową przewodu pokarmowego, pozycja leżąca po przyjęciu leku. (8).</p>	<p>Aby ułatwić pasaż leku do żołądka i zminimalizować ryzyko tych działań niepożądanych, pacjenci powinni przyjmować ryzedronian w pozycji pionowej (tj. na siedząco lub na stojąco) i popijać lek odpowiednią ilością czystej wody (> 120 ml). Pacjenci nie powinni przebywać w pozycji leżącej przez co najmniej 30 minut po przyjęciu leku. Personel medyczny powinien szczególnie podkreślać znaczenie instrukcji dotyczących przyjmowania leku u pacjentów z zaburzeniami ze strony przełyku w wywiadzie (np. zapaleniem, zwężeniem, owrzodzeniem czy zaburzeniami motoryki). Odpowiednie instrukcje dotyczące dawkowania leku przekazane pacjentom.</p>
<p>Hipokalcemia</p>	<p>Nie ocenione jako ciężkie zdarzenie niepożądane. Podczas leczenia ryzedronianem sodu obserwowano bezobjawowe zmniejszenia stężeń wapnia i fosforanów w surowicy krwi, do których dochodziło w wyniku zahamowania resorpcji kości. Zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy krwi może odzwierciedlać zarówno dodatni bilans mineralny kości związany ze stosowaniem ryzedronianu sodu, jak i zmniejszenie reabsorpcji fosforanów przez nerki. Hipokalcemia należy do rzadko stwierdzanych zdarzeń. Grupy ryzyka lub czynniki ryzyka: zaburzenia czynności przytarczyc,</p>	<p>Suplementacja wapnia i witaminy D, jeśli ich dzienna podaż w diecie jest niewystarczająca. Odpowiednia informacja znajduje się w ulotce produktu: Należy wyrównać hipokalcemię przed rozpoczęciem leczenia. W momencie rozpoczęcia leczenia powinny zostać wyrównane inne zaburzenia metabolizmu kości i gospodarki mineralnej (tj. zaburzenia czynności przytarczyc, niedobór witaminy D).</p>

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	niedobór witaminy D, zaburzenia wchłaniania wapnia (8).	
Łysienie	<p>Nie ocenione jako ciężkie działanie niepożądane. Większe stężenia szczytowe bisfosfonianów w postaci przeznaczonej do stosowania raz w tygodniu mogą wpływać na częstość występowania łysienia. Choć problem dotyczy zarówno postaci przeznaczonych do stosowania raz na dobę, jak i raz na tydzień, ich dystrybucja nie pozwala stwierdzić istnienia wpływu postaci alendronianu czy ryzedronianu na częstość występowania łysienia.</p> <p>Holenderskie centrum nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii Lareb otrzymała 53 doniesienia dotyczące łysienia związanego z leczeniem bisfosfonianami. W bazie danych Lareb występuje nieproporcjonalny związek łysienia ze stosowaniem alendronianu i ryzedronianu, dwóch najczęściej stosowanych bisfosfonianów w Holandii. Większość doniesień (n= 46) dotyczyła alendronianu (n= 32) i ryzedronianu (n=14). W 9 spośród 53 przypadków odnotowano ustąpienie objawów po odstawieniu leku, co potwierdza istnienie związku przyczynowo-skutkowego niezależnego od ewentualnych czynników zakłócających. Doniesienia przekazane centrum Lareb nie pozwalają dokonać jakościowego różnicowania częstości występowania łysienia przy stosowaniu alendronianu lub ryzedronianu w postaci przeznaczonej do stosowania raz na dobę i raz na tydzień. Łysienie jest stanem medycznym o licznych możliwych przyczynach, które obejmują zmiany hormonalne po menopauzie oraz chemioterapię lub radioterapię stosowane w leczeniu przeciwnowotworowym. Możliwe, że w kilku doniesieniach występują czynniki zakłócające, które utrudniają ocenę związku przyczynowo-skutkowego. W dziewięciu przypadkach odnotowano ustąpienie objawów po odstawieniu leku, co potwierdza istnienie związku przyczynowo-skutkowego.</p>	Regularne kontrole pacjentów leczonych bisfosfonianami.

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje (w tym przyczyna uznania zdarzenia za potencjalne ryzyko)
Nietypowe złamanie kości udowej	<p>Ciężkie zdarzenie prowadzące do niepełnosprawności, główne powikłanie choroby. Zgłaszano występowanie nietypowych złamań podkrętarzowych i złamań trzonu kości udowej przy leczeniu bisfosfonianami, głównie u pacjentów leczonych długookresowo w związku z osteoporozą. Do złamań tych dochodzi po minimalnym urazie lub nawet bez urazu. Grupa robocza Amerykańskiego Stowarzyszenia na Rzecz Badań nad Kośćmi i Związkami Mineralnymi pracująca nad złamaniami podkrętarzowymi i złamaniami trzonu kości udowej zdefiniowała główne i dodatkowe cechy nietypowego złamania kości udowej (<i>Shane et al, J Bone Miner Res 2010; 25: 2267-2294</i>) i zaleciła stwierdzanie nietypowego złamania kości udowej przy obecności wszystkich cech głównych, zaś za cechy dodatkowe uznała cechy, które są często stwierdzane u pacjentów ze złamaniami nietypowymi kości udowej, choć nie występują one u wszystkich. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zatwierdził zmodyfikowaną definicję przypadku, w której „złamania bez odłamów” zostały uznane za cechę dodatkową, a nie główną nietypowego złamania kości udowej.</p> <p>Choć pewne badania epidemiologiczne sugerują, że złamania podkrętarzowe i złamania trzonu kości udowej mogą być typowymi złamaniami osteoporotycznymi, inne badania sugerują, że długotrwałe stosowanie bisfosfonianów może zwiększać ryzyko złamań podkrętarzowych i złamań trzonu kości udowej. Długotrwałe stosowanie bisfosfonianów uznawane jest za główny czynnik ryzyka nietypowych złamań kości udowej. Mechanizmy powstawania nietypowych złamań u pacjentów stosujących bisfosfoniany nie są znane. Sugeruje się, że głównym mechanizmem jest zatrzymanie obrotu kostnego prowadzącego w sposób pośredni do starzenia się kości i wydłużania lub hamowania naprawy naturalnie występujących złamań przeciążeniowych kości, jednak dowody nie są rozstrzygające. Niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub pachwiny, często z cechami złamania przeciążeniowego widocznymi w badaniach obrazowych, na tygodnie, a nawet miesiące przed wystąpieniem zupełnego złamania kości udowej. Złamania są często obustronne, w związku z czym w razie złamania kości udowej u pacjenta leczonego bisfosfonianem należy także zbadać kontralateralną (drugą, przeciwstawną) kość udową. Podczas oceny pacjenta z podejrzeniem nietypowego złamania kości udowej należy rozważyć przerwanie leczenia bisfosfonianem biorąc pod uwagę indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka. Należy pouczyć pacjentów, aby podczas leczenia bisfosfonianami zgłaszali każdy przypadek bólu uda, biodra lub pachwiny, a każdy pacjent z takimi objawami powinien być zbadany w kierunku niezupełnego złamania kości udowej. Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami w osteoporozie. Potrzeba kontynuacji leczenia osteoporozy powinna być regularnie poddawana ocenie, biorąc pod uwagę indywidualną ocenę korzyści i potencjalnego ryzyka stosowania bisfosfonianów, szczególnie jeśli trwa ono 5 lat lub dłużej.</p> <p>Całkowita liczba nietypowych złamań kości udowej zgłaszana w związku z leczeniem bisfosfonianami jest znacznie mniejsza niż liczba złamań osteoporotycznych, którym udało się zapobiec.</p> <p>Wniosek naukowy Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) dotyczący odniesień do Artykułu 20 i 31 w związku ze stosowaniem bisfosfonianów i nietypowymi złamaniami kości udowej, w którym wzięto pod uwagę badania przedkliniczne, kliniczne i epidemiologiczne oraz doniesienia postmarketnigowe i opublikowane piśmiennictwo fachowe.</p>

Ryzyko	Dostępne informacje (w tym przyczyna uznania zdarzenia za potencjalne ryzyko)
	<p>Europejska Agencja Leków sugeruje przeprowadzenie oceny klasy bisfosfonianów i nietypowych złamań (15.04.2011). Zgodnie z wnioskiem CHMP informacje o produkcie dotyczące wszystkich bisfosfonianów powinny zawierać w punkcie 4.4 ostrzeżenie na temat ryzyka nietypowych złamań kości udowej, a to działanie niepożądane powinno zostać wymienione również w punkcie 4.8 ChPL. Zgodnie z wnioskiem CHMP, do informacji o produkcie w punkcie 4.2 dotyczących bisfosfonianów zatwierdzonych do leczenia osteoporozy powinna zostać również dołączona informacja na temat konieczności regularnej, indywidualnej oceny potrzeby kontynuacji leczenia bisfosfonianami u danego pacjenta, szczególnie jeśli trwa ono 5 lat lub dłużej.</p>
<p>Ryzyko wystąpienia raka przelyku</p>	<p>Ciężkie działania możliwym skutkiem śmiertelnym. Od czasu udzielenia pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu alendronianu w październiku 1995 r. do połowy maja 2008 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) otrzymała doniesienia na temat 23 pacjentów w Stanach Zjednoczonych, u których rozpoznano raka przelyku, przy czym lekiem podejrzanym o związek z rakiem był alendronian (u 21 pacjentów) lub lek przyjmowany jednocześnie (u 2 pacjentów). W bazie danych FDA obejmującej doniesienia związane ze zdarzeniami niepożądanymi nie znaleziono podobnych do amerykańskich doniesień na temat innych bisfosfonianów w formie doustnej. Odnotowano 8 przypadków zgonu. Wśród 23 pacjentów było 18 (78%) kobiet; mediana wieku wynosiła 74,0 lata (średnia 71,8; wyliczono na podstawie danych pochodzących od 19 pacjentów). Spośród 14 pacjentów z dostępnymi danymi dotyczącymi dawki, 8 pacjentów przyjmowało alendronian w dawce 10 mg na dobę; 5 pacjentów – 70 mg na tydzień; 1 pacjent przyjmował alendronian „raz na tydzień”.</p> <p>Mediana czasu, jaki upłynął od zastosowania alendronianu do rozpoznania, wynosiła 2,1 roku (zakres 0,5-10,0; średnia 3,0; wyliczono na podstawie danych pochodzących od 16 pacjentów). Nie wszyscy pacjenci otrzymali informacje na temat czynników ryzyka, jednak jeden z pacjentów przyjmował alendronian mimo stwierdzonego u niego przelyku Barretta, stanu poprzedzającego wystąpienie gruczolakoraka przelyku. W zaledwie pojedynczych przypadkach odnotowano związek wystąpienia nowotworu ze stosowaniem ryzendronianu sodu.</p> <p>W Europie i Japonii odnotowano 31 przypadków pacjentów, u których rozpoznano raka przelyku po zastosowaniu alendronianu (lek podejrzanym o związek z rakiem u 21 pacjentów). Ryzedronian (Actonel, Procter & Gamble), ibandronian (Bonviva, Roche), etidronian (Didronel, Procter & Gamble), lub skojarzenia tych leków podejrzanym o związek z rakiem w sześciu przypadkach, zaś w czterech przypadkach bisfosfoniany były lekami przyjmowanymi jednocześnie. Odnotowano 6 przypadków zgonu. Wśród pacjentów były 22 (71%) kobiety; mediana wieku wynosiła 68,5 roku (średnia 68,5; wyliczono na podstawie danych pochodzących od 25 pacjentów). Spośród 20 pacjentów z dostępnymi danymi dotyczącymi dawki, 2 pacjentów przyjmowało ryzendronian, odpowiednio, 1 w dawce 5 mg na dobę i 1 w dawce 35 mg na tydzień; 9 pacjentów przyjmowało alendronian w dawce 10 mg na dobę; 8 pacjentów – 70 mg raz na tydzień oraz 1 pacjent przyjmował jedną tabletkę zawierającą 150 mg ibadronianu raz na miesiąc po kilku latach stosowania etidronianu. Mediana czasu, jaki upłynął od zastosowania leku do rozpoznania wynosiła 1,3 roku (zakres 0,3-8,0; średnia 2,2; wyliczono na podstawie danych pochodzących od 21 pacjentów).</p> <p>Nie wszyscy pacjenci otrzymali informacje na temat czynników ryzyka. Przelyk Barretta stwierdzony u trzech pacjentów, rozpoznano w czasie</p>

Ryzyko	Dostępne informacje (w tym przyczyna uznania zdarzenia za potencjalne ryzyko)
	<p>zbliżonym do rozpoznania raka przełyku i po zastosowaniu alendronianu. Choroba objęła dalszą część przełyku u 8 pacjentów (z zajęciem żołądka u 4 z nich). U 6 pacjentów wystąpił gruczolakorak, a u 5 rak płaskokomórkowy.</p> <p>Czynnik ryzyka – sugeruje się, że bisfosfoniany w formie doustnej mogą być czynnikami ryzyka wystąpienia raka przełyku.</p> <p>Grupa ryzyka – pacjenci z przełykiem Barretta, stan poprzedzający wystąpienie gruczolakoraka przełyku.</p> <p>Zapalenie przełyku wiąże się ze stosowaniem bisfosfonianów w formie doustnej. W biopsji pacjentów z nadżerkowym zapaleniem przełyku stwierdzono obecność materiału krystalicznego zbliżonego do podłoża tabletek alendronianu, zaś u niektórych z nich stwierdzono przetrwałe nieprawidłowości w budowie błon śluzowych, co sugeruje możliwość wystąpienia skutków rakotwórczych.</p> <p>Lekarze powinni unikać stosowania leczenia bisfosfonianami u pacjentów z przełykiem Barretta w wywiadzie. Pacjentów tych należy poinformować o możliwym ryzyku wystąpienia raka przełyku związanym ze stosowaniem bisfosfonianów w formie doustnej.</p> <p>Wysowski DK. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. N Engl J Med. 1 stycznia 2009 1;360(1):89-90. (11)</p>
<p>Zaburzenia okulistyczne/choroby oczu</p>	<p>Większość doniesień zgłoszonych do ADRAC (2004) (12) dotyczyła reakcji zapalnych, takich jak zapalenie błony naczyniowej, tęczówki, twardówki, nadtwardówki oraz nerwu wzrokowego, które występowały 3 tygodnie (mediana) po rozpoczęciu leczenia. Możliwe, że większe ryzyko jest związane z dożylną drogą podania leku, jednak częstość doniesień zdaje się dotyczyć głównie jego stosowania. Zapalenie błony naczyniowej i twardówki są najcięższymi ocznymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem bisfosfonianami i wymagają przerwania stosowania tych leków.</p> <p>French i Margo (13) ustalili sześciomiesięczne wskaźniki częstości dla nowych rozpoznanych zapalenia błony naczyniowej/twardówki ustalanych po zastosowaniu bisfosfonianów w dużej kohorcie weteranów (85% pacjentów otrzymywało alendronian doustnie). Względne ryzyko wystąpienia zapalenia błony naczyniowej/twardówki w ciągu 6 miesięcy wynosiło 1,23 (CI 95%, 0,85-1,79) w porównaniu z grupą weteranów, która nie otrzymywała bisfosfonianów. Nie wykazano znamiennych różnic między wskaźnikami częstości występowania zapalenia błony naczyniowej/twardówki u badanych stosujących bisfosfoniany i badanych, którzy ich nie stosowali oraz nie stwierdzono tych różnic w odniesieniu do doustnej i pozajelitowej drogi podania bisfosfonianów. W badaniu tym u niemal 43% pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej/twardówki, które wystąpiły po zastosowaniu bisfosfonianów, występowały schorzenia ogólnoustrojowe typowo związane z zapaleniem błony naczyniowej/twardówki. Zgodnie z wynikami tego badania, ciężkie oczne działanie niepożądane stwierdzano rzadko, 1 do 146 dni (mediana 45 dni) od rozpoczęcia leczenia bisfosfonianami; odnotowano wcześniejsze występowanie tych zdarzeń niepożądanych przy dożylnym podaniu bisfosfonianów w porównaniu z drogą doustną.</p> <p>Schorzenia związane z zapaleniem twardówki i błony naczyniowej obejmują: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, chorobę Behceta, zespół Reitera, łuszczycę, zapalne choroby jelit, zapalenie chrząstek, ziarniniakowatość Wegenera, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, sarkoidozę.</p> <p>Możliwe więc, że do zapalenia błony naczyniowej lub twardówki</p>

Ryzyko	Dostępne informacje (w tym przyczyna uznania zdarzenia za potencjalne ryzyko)
	<p>dochodzi w niektórych przypadkach wtórnie do choroby ogólnoustrojowej lub z powodu stosowanych leków, takich jak ryfabutyna, trimetoprim, sulfametoksazol, dietylokarbacyna, metoprolol, cydofowir, przy czym bisfosfoniany mogą stanowić czynnik sprzyjający (14).</p> <p>Inne leki stosowane u kobiet po menopauzie i mężczyzn w podeszłym wieku, które mogą powodować oczne działania niepożądane obejmują: beta-adrenolityki, leki hipolipemizujące, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, cymetydynę, ranitydynę, leki przeciwzakrzepowe, NLPZ, sole złota.</p>
Przedawkowanie i błędy w podawaniu	Ryzedronian jest dobrze znanym produktem leczniczym. Aktualne zgłoszenie zawiera nowy schemat dawkowania, stanowiący uzupełnienie wcześniej zatwierdzonych schematów dawkowania raz na dobę i raz na tydzień, to znaczy 75 mg podawane przez dwa kolejne dni każdego miesiąca do łącznej dawki 150 mg na miesiąc. Nowy schemat dawkowania może być potencjalną przyczyną błędów w dawkowaniu przy stosowaniu ryzedronianu 75 mg przez dwa kolejne dni każdego miesiąca w porównaniu z 35 mg raz na tydzień i 5 mg raz na dobę.
Ciężka niewydolność nerek	<p>Ryzedronian sodu jest wydalany w postaci niezmienionej głównie przez nerki (Dunn 2001 [16], ChPL produktu Actonel [8]). Upośledzenie czynności nerek może zatem wpłynąć na skutki leczenia ryzedronianem sodu poprzez zmianę farmakokinetyki leku.</p> <p>Opisano znamiennej zależność liniową między wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej i klirensiem nerkowym ryzedronianu. Przy zmniejszeniu klirensu kreatyniny z 120 do 20 ml/min klirens nerkowy ryzedronianu zmniejszył się o 82% (Mitchell 2000b [17]). Oszacowano, że u pacjentów z klirensiem kreatyniny równym 20 ml/min ekspozycja na ryzedronian zwiększyła się o 44%. Wyniki te sugerują, że w tej populacji pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki leku.</p> <p>Jednakże z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, nie zaleca się stosowania ryzedronianu sodu u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min). Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny >30 ml/min) (Mitchell 2000b [17]), co odpowiada ChPL produktu Actonel 75 mg, tabletki powlekane (ChPL produktu Actonel 75 mg, 2011 r. [8]).</p>

Ważne brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Tolerancja w czasie ciąży i wpływ wynik ciąży	<p>Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania ryzedronianu u kobiet w ciąży. Mimo że u samic i samców szczurzych stwierdzono uszkodzenia układu rozrodczego po zastosowaniu ryzedronianu, efekt ten obserwowano po zastosowaniu dawek znamiennej większych niż dawki lecznicze zalecane u ludzi.</p> <p>Wyniki badań nad ciężarnymi i karmiącymi samicami zwierząt zdecydowanie sugerują wprowadzenie zakazu stosowania ryzedronianu u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią. Odpowiednia informacja dotycząca stosowania ryzedronianu sodu przez kobiety w ciąży i w okresie karmienia piersią została zawarta w Charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) i odpowiada informacjom na temat leku referencyjnego (15).</p>
Stosowanie leku u pacjentów poniżej 18 roku życia	Bezpieczeństwo i skuteczność ryzedronianu sodu oceniano w 3-letnim badaniu (randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, prowadzone w grupach równoległych badanie trwające jeden rok z 2-letnią kontynuacją

Ryzyko	Dostępne informacje
	<p>leczenia metodą otwartej próby) z udziałem pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 do mniej niż 16 lat z łagodną lub umiarkowaną wrodzoną łamliwością kości. W badaniu tym pacjenci o masie ciała 10–30 kg otrzymywali ryzedronian w dawce 2,5 mg na dobę, a pacjenci o masie ciała ponad 30 kg otrzymywali ryzedronian w dawce 5 mg na dobę. Po zakończeniu rocznej, randomizowanej, podwójnie zaślepionej fazy z kontrolą placebo wykazano statystycznie istotny wzrost wartości BMD w kręgosłupie lędźwiowym w grupie ryzedronianu w porównaniu z grupą placebo; jednak liczba pacjentów z co najmniej 1 nowym morfometrycznym (zidentyfikowanym w badaniu rentgenowskim) złamaniem kręgu była większa w grupie ryzedronianu w porównaniu z grupą placebo. W tym rocznym okresie leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, odsetek pacjentów ze złamaniami klinicznymi wyniósł 30,9% w grupie ryzedronianu oraz 49,0% w grupie placebo. W okresie leczenia otwartego, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali ryzedronian (od miesiąca 12 do miesiąca 36), złamania kliniczne wystąpiły u 65,3% pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy placebo oraz u 52,9% pacjentów początkowo zrandomizowanych do grupy ryzedronianu. Ogólnie rzecz biorąc, wyniki te są niewystarczające do tego, aby zalecić stosowanie ryzedronianu sodu u pacjentów pediatrycznych z łagodną lub umiarkowaną wrodzoną łamliwością kości (8).</p>

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Nie dotyczy, ponieważ dla produktu leczniczego Ryzedronian sodu 75 mg, tabletki powlekane, nie ustalono dodatkowych środków mających na celu minimalizację ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu produktu do obrotu (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy, ponieważ dla produktu leczniczego Ryzedronian sodu 75 mg, tabletki powlekane, nie jest wymagane przeprowadzenie badań dotyczących rozwoju po wprowadzeniu produktu do obrotu.

I.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Nie dotyczy, ponieważ jest to pierwszy plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Ryzedronian sodu 75 mg, tabletki powlekane i nie zostały do niego wprowadzone żadne zmiany.