

**PLAN ZARZĄDZANIA RYZYKIEM**

Substancja czynna (nazwa INN lub nazwa potoczna):	Ryzedronian sodu
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC):	M05 BA07 (bisfosfoniany)
Nazwa podmiotu odpowiedzialnego lub wnioskodawcy:	Cipla Europe NV
Liczba produktów leczniczych, których dotyczy niniejszy plan zarządzania ryzykiem:	1
Produkt, którego dotyczy niniejszy plan zarządzania ryzykiem (nazwa handlowa):	Risedronate Cipla 35 mg tabletki powlekane (do przyjmowania raz na tydzień)

Data końcowa okresu, którego dotyczą dane zawarte w niniejszym planie zarządzania ryzykiem

Data ostatecznego zatwierdzenia niniejszej wersji planu zarządzania ryzykiem przez podmiot odpowiedzialny lub wnioskodawcę

10 kwietnia 2014 r.

6 maja 2014 r.

Numer wersji

01

**Część I. Opis produktu**

<b>Część</b>	<b>Moduł/załącznik</b>	<b>Data poprzedniej aktualizacji (data zatwierdzenia zaktualizowanej wersji przez podmiot odpowiedzialny lub wnioskodawcę)</b>	<b>Numer poprzedniej, złożonej do oceny, wersji planu zarządzania ryzykiem albo wpisać „Nie dotyczy”</b>
Część II Specyfikacja bezpieczeństwa	Moduł SV Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego po dopuszczeniu go do obrotu Moduł ten wymagany wyłącznie w przypadku dokonywania aktualizacji planu zarządzania ryzykiem		Nie dotyczy
	Moduł SVIII Podsumowanie niepokojących kwestii dotyczących bezpieczeństwa		Nie dotyczy
Część III Plan nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Konieczna tylko wówczas, gdy w przypadku produktu referencyjnego istnieje obowiązek prowadzenia dodatkowych działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem jego stosowania		Nie dotyczy
Część IV Plany przeprowadzenia badań dotyczących skuteczności po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Konieczna tylko wówczas, gdy w przypadku produktu referencyjnego został nałożony obowiązek przeprowadzenia badań dotyczących skuteczności po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu		Nie dotyczy
Część V Środki minimalizacji ryzyka			Nie dotyczy
Część VI Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem			Nie dotyczy
Część VII Załączniki	ZAŁĄCZNIK NR 2 Aktualna lub proponowana wersja ChPL/ulotki dla pacjenta		Nie dotyczy

Część	Moduł/załącznik	Data poprzedniej aktualizacji (data zatwierdzenia zaktualizowanej wersji przez podmiot odpowiedzialny lub wnioskodawcę)	Numer poprzedniej, złożonej do oceny, wersji planu zarządzania ryzykiem albo wpisać „Nie dotyczy”
	ZAŁĄCZNIK NR 3 Status rejestracyjny na świecie w podziale na poszczególne kraje		Nie dotyczy
	ZAŁĄCZNIK NR 5 Streszczenie programu badań farmakoepidemiologicznych		Nie dotyczy
	ZAŁĄCZNIK NR 6 Protokoły proponowanych i aktualnie prowadzonych badań, o których mowa w części III niniejszego planu zarządzania ryzykiem		Nie dotyczy
	ZAŁĄCZNIK NR 7 Kwestionariusze użyte do uzyskania konkretnych informacji uzupełniających dotyczących konkretnych zdarzeń niepożądanych		Nie dotyczy
	ZAŁĄCZNIK NR 8 Protokoły badań, o których mowa w części IV niniejszego planu zarządzania ryzykiem		Nie dotyczy
	ZAŁĄCZNIK NR 9 Streszczenie od niedawna dostępnych sprawozdań z badań, o których mowa w częściach III i IV niniejszego planu zarządzania ryzykiem		Nie dotyczy
	ZAŁĄCZNIK NR 10 Szczegółowe informacje na temat proponowanych dodatkowych działań zmierzających do minimalizacji ryzyka		Nie dotyczy
	ZAŁĄCZNIK NR 11 Projekty graficzne narzędzi wykorzystywanych w ramach dodatkowych działań zmierzających do minimalizacji ryzyka		Nie dotyczy
	ZAŁĄCZNIK NR 12 Inne dane uzasadniające		Nie dotyczy

**Imię i nazwisko QPPV (osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych):** Dr Vineet Kacker

**Podpis QPPV:** [podpis]

**Osoba wyznaczona do kontaktu w sprawach związanych z niniejszym planem zarządzania ryzykiem:** Maruta Kanekar

**Adres e-mail lub numer telefonu osoby wyznaczonej do kontaktu w sprawach związanych z niniejszym planem zarządzania ryzykiem:** Amruta.Kanekar@cipla.com

**Zwięzły przegląd dotychczasowych wersji:**

Numer aktualnej uzgodnionej wersji planu zarządzania ryzykiem:

Nr wersji:

Procedura rejestracyjna:

Nie dotyczy

Nie dotyczy

Nie dotyczy

**Bieżące wersje planu zarządzania ryzykiem będące w trakcie oceny:**

<b>Numer wersji planu zarządzania ryzykiem</b>	<b>Data złożenia</b>	<b>Procedura rejestracyjna</b>
Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

<b>Nazwa własna w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG)</b>	Risedronate Cipla 35 mg tabletki powlekane (do przyjmowania raz na tydzień)
<b>Procedura rejestracyjna</b>	Procedura zdecentralizowana
<b>Zwięzły opis produktu</b>	Ryzedronian sodu to pirydynylobisfosfonian, który wiąże się z hydroksyapatytem kości i hamuje resorpcję tkanki kostnej pośredniczoną przez osteoklasty. Obrót kostny obniża się, natomiast aktywność osteoblastów i mineralizacja tkanki kostnej pozostają bez zmian.
<b>Wskazania w EOG</b>	<p><b>Aktualne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgow.</li> <li>– Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej, w przebiegu której doszło do złamaniaiskoenergetycznego — w celu zmniejszenia ryzyka złamań końca bliższego kości udowej.</li> <li>– Leczenie osteoporozy u mężczyzn narażonych na zwiększone ryzyko złamań kości.</li> </ul> <p><b>Proponowane:</b> nie dotyczy</p>
<b>Dawkowanie i sposób podawania w EOG</b>	<p><b>Aktualne:</b></p> <p>Nie ustalono dotychczas, jaki okres stosowania bisfosfonianów w leczeniu osteoporozy jest optymalny. Potrzebę dalszego stosowania omawianego produktu leczniczego należy u każdego pacjenta okresowo weryfikować, uwzględniając korzyści i potencjalne zagrożenia związane ze stosowaniem ryzedronianu sodu u danego pacjenta, szczególnie jeśli pacjent stosuje go od co najmniej 5 lat.</p> <p><b>Dawkowanie</b></p> <p>Zalecana dawka dla dorosłych to jedna tabletka o mocy 35 mg przyjmowana doustnie raz na tydzień.</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Tabletkę należy przyjmować w tym samym dniu tygodnia. Ponieważ istotny wpływ na wchłanianie ryzedronianu sodu wywiera obecność treści pokarmowej, to aby stworzyć warunki gwarantujące wchłonięcie się wystarczającej ilości ryzedronianu sodu z przyjętej dawki produktu, pacjent powinien go przyjmować:</p> <p><b>Rano na czczo:</b> co najmniej 30 minut przed zjedzeniem czegokolwiek tego dnia, wypiciem czegokolwiek tego dnia (z</p>

	<p>wyjątkiem czystej wody) i przyjęciem jakiegokolwiek innego produktu leczniczego tego dnia.</p> <p>Pacjenta należy pouczyć, aby w przypadku pominięcia dawki przyjął jedną tabletkę ryzedronianu o mocy 35 mg w dniu, w którym sobie o tym przypomni. Następnie pacjent powinien powrócić do przyjmowania po jednej tabletkę w dniu tygodnia, w którym do tej pory ją przyjmował. Nie należy przyjmować dwóch tabletek jednego dnia.</p> <p><b><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></b></p> <p>U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności stosowania innej dawki niż u pozostałych pacjentów, gdyż nie stwierdzono żadnych istotnych różnic w biodostępności, dystrybucji ani eliminacji między osobami w podeszłym wieku (w wieku powyżej 60 lat) a osobami młodszymi. Wykazano to również w populacji kobiet po menopauzie w okresie późnej starości, czyli w wieku od 75 lat.</p> <p><b><i>Zaburzenie czynności nerek</i></b></p> <p>U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie ma konieczności stosowania innej dawki niż u pozostałych pacjentów. Stosowanie ryzedronianu sodu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min).</p> <p><b><i>Dzieci i młodzież</i></b></p> <p>Stosowanie ryzedronianu nie jest zalecane u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.</p> <p><b><i>Sposób podawania</i></b></p> <p>Podanie doustne</p> <p>Tabletkę należy połknąć w całości — nie wolno jej ssać ani rozgryzać. Aby ułatwić tabletkę szybkie dotarcie do żołądka, należy ją przyjmować w pozycji wyprostowanej (siedzącej lub stojącej), popijając szklanką czystej wody (&gt;120 ml). Przez 30 minut po przyjęciu tabletki pacjenci nie powinni przyjmować pozycji leżącej.</p> <p>U pacjentów z niewystarczającą podażą wapnia i witaminy D w diecie należy rozważyć ich suplementację.</p> <p><b>Proponowane:</b> nie dotyczy</p>
<b>Postać farmaceutyczna i moc</b>	<p><b>Aktualne:</b> tabletki powlekane o mocy 35 mg</p> <p><b>Proponowane:</b> nie dotyczy</p>
Kraj i data wydania pierwszego na świecie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	USA, 27 marca 1998 r.

Kraj i data wprowadzenia do obrotu po raz pierwszy na świecie	Nieznane
Kraj i data wydania pierwszego w EOG pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	31 marca 1998 r.

Czy produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu w UE?

Tak Nie



## **CZĘŚĆ II. MODUŁ SV – DANE DOTYCZĄCE STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO PO DOPUSZCZENIU GO DO OBROTU**

Ta część nie ma zastosowania, ponieważ produkt nie został jeszcze dopuszczony do obrotu w Europie, w związku z czym nie są dostępne żadne dane dotyczące jego stosowania po dopuszczeniu do obrotu.

### **SV.1 Działania podjęte ze względów bezpieczeństwa przez urzędy rejestracji i/lub podmioty odpowiedzialne**

W odniesieniu do ryzedronianu nie były podejmowane przez urzędy rejestracji ani podmioty odpowiedzialne żadne działania ze względów bezpieczeństwa.

### **SV.2 Ekspozycja na omawiany produkt leczniczy w okresie po dopuszczeniu go do obrotu (z wyłączeniem ekspozycji w badaniach klinicznych)**

Ta część nie ma zastosowania, ponieważ produkt nie został jeszcze dopuszczony do obrotu w Europie, w związku z czym nie są dostępne żadne dane dotyczące ekspozycji po dopuszczeniu do obrotu.

### **SV.3 Stosowanie produktu leczniczego w szczególnych populacjach pacjentów w okresie po dopuszczeniu go do obrotu**

Ta część nie ma zastosowania, ponieważ produkt nie został jeszcze dopuszczony do obrotu w Europie, w związku z czym nie są dostępne żadne dane dotyczące jego stosowania w szczególnych populacjach pacjentów w okresie po dopuszczeniu go do obrotu.

### **SV.4 Stosowanie produktu leczniczego poza zarejestrowanymi wskazaniami w okresie po dopuszczeniu go do obrotu**

Ta część nie ma zastosowania, ponieważ produkt nie został jeszcze dopuszczony do obrotu w Europie, w związku z czym nie są dostępne żadne dane dotyczące jego stosowania po za zarejestrowanymi wskazaniami w okresie po dopuszczeniu go do obrotu.

### **SV.5 Ekspozycja na produkt leczniczy w badaniach epidemiologicznych**

Wnioskodawca nie przeprowadził badań epidemiologicznych dotyczących ryzedronianu.

**Moduł SVIII. Podsumowanie niepokojących kwestii dotyczących bezpieczeństwa:**

<b>Podsumowanie niepokojących kwestii dotyczących bezpieczeństwa</b>	
Istotne zidentyfikowane zagrożenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie ryzedronianu u pacjentów z nadwrażliwością na ryzedronian sodu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</li> <li>• Stosowanie ryzedronianu u pacjentów z hipokalcemią</li> <li>• Stosowanie ryzedronianu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny &lt;30 ml/min)</li> <li>• Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczno-rozplywna martwica naskórka</li> <li>• Martwica kości szczęki lub żuchwy</li> <li>• Nietypowe złamania kości udowej</li> <li>• Ciężkie podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego</li> </ul>
Istotne potencjalne zagrożenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwężenie przełyku</li> <li>• Poważne zaburzenia czynności wątroby</li> <li>• Zapalenie tęczówki lub błony naczyniowej</li> <li>• Silny ból mięśni i kości</li> </ul>
Istotne brakujące informacje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat</li> <li>• Informacje na temat stosowania u kobiet w ciąży</li> <li>• Informacje na temat stosowania u kobiet karmiących piersią</li> </ul>

### CZĘŚĆ III. PLAN NADZORU NAD BEZPIECZEŃSTWEM STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

#### III.1 Niepokojące kwestie związane z bezpieczeństwem i zarys planowanych działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego

##### Istotne zidentyfikowane zagrożenia

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa:</b> stosowanie ryzedronianu u pacjentów z nadwrażliwością na ryzedronian sodu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą		
Obszary wymagające potwierdzenia lub dalszych badań	Proponowane rutynowe i dodatkowe działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Cele
Brak	Rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Zminimalizowanie stosowania ryzedronianu u pacjentów z nadwrażliwością na ryzedronian sodu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa:</b> stosowanie ryzedronianu u pacjentów z hipokalcemią		
Obszary wymagające potwierdzenia lub dalszych badań	Proponowane rutynowe i dodatkowe działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Cele
Brak	Rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Zminimalizowanie stosowania ryzedronianu u pacjentów z hipokalcemią

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa:</b> stosowanie ryzedronianu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min)		
Obszary wymagające potwierdzenia lub dalszych badań	Proponowane rutynowe i dodatkowe działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Cele
Brak	Rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Zmniejszenie stosowania ryzedronianu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min)

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa:</b> zespół Stevensa-Johnsona i toksyczno-rozplywna martwica naskórka		
Obszary wymagające potwierdzenia lub dalszych badań	Proponowane rutynowe i dodatkowe działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Cele
Brak	Rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Zmniejszenie częstości występowania zespołu Stevensa-Johnsona i toksyczno-rozplywnej martwicy naskórka

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa:</b> martwica kości szczęki lub żuchwy		
Obszary wymagające potwierdzenia lub dalszych badań	Proponowane rutynowe i dodatkowe działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Cele
Brak	Rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Zmniejszenie częstości występowania martwicy kości szczęki lub żuchwy

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa: nietypowe złamania kości udowej</b>		
Obszary wymagające potwierdzenia lub dalszych badań	Proponowane rutynowe i dodatkowe działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Cele
Brak	Rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Zmniejszenie częstości występowania nietypowych złamań kości udowej

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa: ciężkie podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego</b>		
Obszary wymagające potwierdzenia lub dalszych badań	Proponowane rutynowe i dodatkowe działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Cele
Brak	Rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Zmniejszenie częstości występowania przypadków ciężkiego podrażnienia błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego

### **Istotne potencjalne zagrożenia**

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa: zwężenie przełyku</b>		
Obszary wymagające potwierdzenia lub dalszych badań	Proponowane rutynowe i dodatkowe działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Cele
Brak	Rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Zmniejszenie częstości występowania przypadków zwężenia przełyku

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa: poważne zaburzenia czynności wątroby</b>		
Obszary wymagające potwierdzenia lub dalszych badań	Proponowane rutynowe i dodatkowe działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Cele
Brak	Rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Zmniejszenie częstości występowania poważnych zaburzeń czynności wątroby

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa: zapalenie tęczówki lub błony naczyniowej</b>		
Obszary wymagające potwierdzenia lub dalszych badań	Proponowane rutynowe i dodatkowe działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Cele
Brak	Rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Zmniejszenie częstości występowania przypadków zapalenia tęczówki lub błony naczyniowej

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa: silny ból mięśni i kości</b>		
Obszary wymagające potwierdzenia lub dalszych badań	Proponowane rutynowe i dodatkowe działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Cele
Brak	Rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Zmniejszenie częstości występowania silnego bólu mięśni i kości

**Brakujące informacje**

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa:</b> stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat		
Obszary wymagające potwierdzenia lub dalszych badań	Proponowane rutynowe i dodatkowe działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Cele
Brak	Rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Zapobieżenie stosowaniu ryzedronianu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa:</b> stosowanie u kobiet w ciąży		
Obszary wymagające potwierdzenia lub dalszych badań	Proponowane rutynowe i dodatkowe działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Cele
Brak	Rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Zapobieżenie stosowaniu ryzedronianu u kobiet w ciąży

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa:</b> stosowanie u kobiet karmiących piersią		
Obszary wymagające potwierdzenia lub dalszych badań	Proponowane rutynowe i dodatkowe działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Cele
Brak	Rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Zapobieżenie stosowaniu ryzedronianu u kobiet karmiących piersią

### **III.2 Dodatkowe działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego, których celem jest ocena efektywności zastosowanych środków minimalizacji ryzyka**

Ta część nie ma zastosowania, ponieważ dla tego produktu nie są wymagane inne niż rutynowe działania w ramach nadzoru nad farmakoterapią.

**III.3 Badania i inne działania, które zostały zakończone od czasu wydania poprzedniej aktualizacji planu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego**

Ta część nie ma zastosowania, ponieważ wnioskodawca nie planuje i nie prowadzi żadnych badań ani innych działań.

**III.4 Szczegółowe informacje na temat pozostałych dodatkowych działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego**

Ta część nie ma zastosowania, ponieważ wnioskodawca nie planuje żadnych badań ani innego rodzaju działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania omawianego produktu leczniczego.

**III.5 Podsumowanie planu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania omawianego produktu leczniczego**

Ta część nie ma zastosowania, ponieważ wnioskodawca nie planuje żadnych badań ani innego rodzaju działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania omawianego produktu leczniczego.



**CZĘŚĆ IV. PLANY PRZEPROWADZENIA BADAŃ DOTYCZĄCYCH SKUTECZNOŚCI PO WYDANIU POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Wnioskodawca nie planuje żadnych badań dotyczących skuteczności produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

**CZĘŚĆ V. ŚRODKI MINIMALIZACJI RYZYKA****V.1 Środki minimalizacji ryzyka dla poszczególnych niepokojących kwestii dotyczących bezpieczeństwa****Istotne zidentyfikowane zagrożenia**

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa</b>	Stosowanie ryzedronianu u pacjentów z nadwrażliwością na ryzedronian sodu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
<b>Cele środków minimalizacji ryzyka</b>	Zminimalizowanie stosowania ryzedronianu u pacjentów z nadwrażliwością na ryzedronian sodu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
<b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</b>	<p>Stosowanie ryzedronianu jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na ryzedronian sodu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punktach 4.3 (<i>Przeciwwskazania</i>) i 4.8 (<i>Działania niepożądane</i>) ChPL.</p> <p>Odniesiono się też do niej w punktach 2 (<i>Informacje ważne przed zastosowaniem leku Risedronate Cipla</i>) i 4 (<i>Możliwe działania niepożądane</i>) ulotki dla pacjenta.</p> <p>Pacjenta należy obserwować pod kątem objawów reakcji nadwrażliwości. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek reakcji nadwrażliwości pacjent powinien zgłosić się do lekarza.</p>
<b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</b>	Brak

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa</b>	Stosowanie ryzedronianu u pacjentów z hipokalcemią
<b>Cele środków minimalizacji ryzyka</b>	Zminimalizowanie stosowania ryzedronianu u pacjentów z hipokalcemią
<b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</b>	<p>Stosowanie ryzedronianu jest przeciwwskazane u pacjentów z hipokalcemią. Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punktach 4.3 (<i>Przeciwwskazania</i>) i 4.4 (<i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i>) ChPL. Odniesiono się też do niej w punktach 2 (<i>Informacje ważne przed zastosowaniem leku Risedronate Cipla</i>) i 4 (<i>Możliwe działania niepożądane</i>) ulotki dla pacjenta.</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.8 ChPL (<i>Działania niepożądane</i>), u niektórych pacjentów obserwowano we wczesnym okresie leczenia przemijający, bezobjawowy i łagodny spadek stężenia wapnia i fosforanów w surowicy.</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.4 ChPL (<i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i>), hipokalcemię należy wyrównać przed rozpoczęciem leczenia ryzedronianem sodu. Inne zaburzenia metabolizmu kostnego i składników mineralnych (np. zaburzenia czynności przytarczyc, hipowitaminozę D) należy natomiast leczyć w początkowym okresie stosowania ryzedronianu sodu. Przy ustalaniu planu postępowania u danego pacjenta lekarz powinien kierować się zasadami rozumowania klinicznego i wynikiem oceny bilansu indywidualnych korzyści i zagrożeń.</p>
<b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</b>	Brak

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa</b>	Stosowanie ryzedronianu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min)
<b>Cele środków minimalizacji ryzyka</b>	Zminimalizowanie stosowania ryzedronianu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min)
<b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</b>	Okolo połowa wchłoniętej dawki ryzedronianu sodu jest wydalana z moczem w ciągu 24 godzin. Stosowanie ryzedronianu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min). Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punkcie 4.3 ChPL ( <i>Przeciwwskazania</i> ) oraz w punkcie 2 ulotki dla pacjenta ( <i>Informacje ważne przed zastosowaniem leku Risedronate Cipla</i> ). O ile korzyści nie są wyraźnie większe od zagrożeń, ryzedronianu nie należy przepisywać pacjentom z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).
<b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</b>	Brak

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa</b>	Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczno-rozplywna martwica naskórka
<b>Cele środków minimalizacji ryzyka</b>	Zapobieżenie występowaniu zespołu Stevensa-Johnsona i toksyczno-rozplywnej martwicy naskórka
<b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</b>	Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punkcie 4.8 ChPL ( <i>Działania niepożądane</i> ). Pacjenta należy obserwować w kierunku objawów zespołu Stevensa-Johnsona i toksyczno-rozplywnej martwicy naskórka.  Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4 ulotki dla pacjenta ( <i>Możliwe działania niepożądane</i> ), w przypadku wystąpienia takich objawów reakcji nadwrażliwości, jak obrzęk twarzy, języka lub gardła, trudności w przełykaniu, pokrzywka, trudności w oddychaniu i pęcherze na skórze, leczenie ryzedronianem sodu należy natychmiast przerwać, a pacjent powinien skontaktować się z lekarzem.
<b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</b>	Brak

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa</b>	Martwica kości szczęki lub żuchwy
<b>Cele środków minimalizacji ryzyka</b>	Zapobieżenie występowaniu martwicy kości szczęki lub żuchwy
<b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</b>	<p>Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punktach 4.4 (<i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i>) i 4.8 (<i>Przeciwwskazania</i>) ChPL oraz w punkcie 4 ulotki dla pacjenta (<i>Możliwe działania niepożądane</i>).</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.4 ChPL (<i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i>), martwicę kości szczęki lub żuchwy, związaną zwykle z ekstrakcją zęba i/lub miejscowym zakażeniem (w tym zapaleniem kości i szpiku kostnego), obserwowano u pacjentów z nowotworami, których leczono w schemacie obejmującym przede wszystkim podawane dożylnie bisfosfoniany. Wielu z tych pacjentów poddawanych było również chemioterapii i leczeniu kortykosteroidami. Martwicę kości szczęki lub żuchwy obserwowano także u pacjentów z osteoporozą otrzymujących bisfosfoniany w postaci doustnej. U pacjentów z czynnikami ryzyka (np. nowotwory złośliwe, chemioterapia, radioterapia, leczenie kortykosteroidami, niski poziom higieny jamy ustnej) należy przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami rozważyć przeprowadzenie badania stomatologicznego i wykonanie odpowiednich zabiegów z zakresu stomatologii zapobiegawczej. W trakcie leczenia chorzy ci powinni w miarę możliwości unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. U pacjentów, u których podczas leczenia bisfosfonianami występuje dochodzi do martwicy kości szczęki lub żuchwy, jakikolwiek zabieg z zakresu chirurgii szczękowej może spowodować nasilenie tego stanu. Brak jest dostępnych danych, które mogłyby sugerować, czy przerwanie leczenia bisfosfonianami u pacjentów wymagających zabiegów stomatologicznych zmniejsza ryzyko martwicy kości szczęki lub żuchwy. Przy ustalaniu planu postępowania u danego pacjenta lekarz powinien kierować się zasadami rozumowania klinicznego i wynikiem oceny bilansu indywidualnych korzyści i zagrożeń.</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.8 ChPL i punkcie 4 ulotki dla pacjenta w przypadku stosowania ryzedronianu martwica kości szczęki lub żuchwy może występować z nieznaną częstością.</p>

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa</b>	Nietypowe złamania kości udowej
<b>Cele środków minimalizacji ryzyka</b>	Zapobieżenie występowaniu nietypowych złamań kości udowej.
<b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</b>	<p>Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punktach 4.4 (<i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i>) i 4.8 (<i>Przeciwwskazania</i>) ChPL oraz w punkcie 4 ulotki dla pacjenta (<i>Możliwe działania niepożądane</i>).</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.4 ChPL (<i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i>) w przypadku stosowania bisfosfonianów, głównie u pacjentów długotrwale przyjmujących bisfosfoniany z powodu osteoporozy, opisywano przypadki nietypowych złamań kości udowej — złamań podkrętarzowych i złamań trzonu kości udowej. Złamania te mają charakter złamań poprzecznych lub skośnych krótkich i może do nich dochodzić w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej — od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym do okolicy nadkłykciowej.</p> <p>Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed dokonaniem (pełnym) złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamania z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. U pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej należy — w zależności od wyniku zindywidualizowanej oceny bilansu korzyści i zagrożeń — rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu zakończenia diagnostyki. Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien zostać poddany diagnostyce w kierunku niecałkowitego złamania kości udowej.</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.8 ChPL (<i>Działania niepożądane</i>) i punkcie 4 ulotki dla pacjenta (<i>Możliwe działania niepożądane</i>) nietypowe podkrętarzowe złamania kości udowej lub nietypowe złamania trzonu kości udowej (działanie niepożądane wspólne dla wszystkich bisfosfonianów) występują z częstością poniżej 1 na 1000 pacjentów (rzadko) w trakcie leczenia ryzedronianem.</p>

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa</b>	Ciężkie podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego
<b>Cele środków minimalizacji ryzyka</b>	Zapobieżenie występowaniu przypadków ciężkiego podrażnienia błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego
<b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</b>	<p>Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punktach 4.4 (<i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i>) i 4.8 (<i>Przeciwwskazania</i>) ChPL oraz w punkcie 4 ulotki dla pacjenta (<i>Możliwe działania niepożądane</i>).</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.4 ChPL (<i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i>) stwierdzono związek pomiędzy stosowaniem bisfosfonianów a rozwojem zapalenia błony śluzowej przełyku, zapalenia błony śluzowej żołądka i owrzodzeń przełyku oraz owrzodzeń żołądka i dwunastnicy. W związku z tym należy zachować ostrożność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku chorób przełyku prowadzących do spowolnienia tranzytu przełykowego lub opóźnienia opróżniania przełyku, takich jak zwężenie przełyku lub achalazja.</li> <li>• U pacjentów, którzy nie mogą pozostać w pozycji pionowej przez co najmniej 30 minut po przyjęciu tabletki.</li> <li>• U pacjentów z czynnymi lub niedawno przebytymi chorobami przełyku lub górnego odcinka przewodu pokarmowego (w tym u pacjentów ze stwierdzonym przełykiem Barretta).</li> </ul> <p>Przepisując ten produkt leczniczy, lekarz powinien uświadomić pacjentowi, jak ważne jest ścisłe przestrzeganie zaleconego sposobu przyjmowania tabletek, a także poinformować go o zwróceniu szczególnej uwagi na wszelkie objawy mogące pochodzić z przełyku. Pacjenta należy poinstruować, aby niezwłocznie zwrócił się do lekarza, jeśli pojawią się u niego objawy podrażnienia przełyku, takie jak dysfagia, ból przy przełykaniu, ból zamostkowy, zgaga lub jej nasilenie.</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.8 ChPL (<i>Działania niepożądane</i>) i punkcie 4 ulotki dla pacjenta owrzodzenia przełyku mogą występować z częstością poniżej 1 na 100 i powyżej 1 na 1000 pacjentów (niezbyt często), podczas gdy zwężenie przełyku może wystąpić z częstością poniżej 1 na 1000 pacjentów (rzadko).</p>

**Istotne potencjalne zagrożenia**

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa</b>	Zwężenie przełyku
<b>Cele środków minimalizacji ryzyka</b>	Zminimalizowanie częstości występowania zwężeń przełyku
<b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</b>	Zwężenie przełyku może wystąpić z częstością 1 na 1000 pacjentów (rzadko). Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punkcie 4.8 ChPL ( <i>Przeciwwskazania</i> ) oraz w punkcie 4 ulotki dla pacjenta ( <i>Możliwe działania niepożądane</i> ).
<b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</b>	Brak

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa</b>	Poważne zaburzenia czynności wątroby
<b>Cele środków minimalizacji ryzyka</b>	Zminimalizowanie częstości występowania poważnych zaburzeń czynności wątroby
<b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</b>	<p>Zgodnie z informacją podaną w punkcie 4.8 ChPL (<i>Działania niepożądane</i>) w większości zgłoszonych przypadków poważnych zaburzeń czynności wątroby pacjenci przyjmowali także inne produkty lecznicze mogące wywoływać zaburzenia wątroby.</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 5.3 ChPL (<i>Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie</i>) w badaniach toksykologicznych na szczurach i psach zaobserwowano zależny od dawki toksyczny wpływ ryzedronianu sodu na wątrobę, głównie w postaci wzrostu aktywności enzymów wraz ze zmianami histologicznymi u szczurów. Nie jest znane kliniczne znaczenie tych obserwacji.</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4 ulotki dla pacjenta (<i>Możliwe działania niepożądane</i>) w okresie po rejestracji donoszono o przypadkach poważnych zaburzeń czynności wątroby. W punkcie tym podano także, że częstość występowania zaburzeń wątroby jest nieznana, podczas gdy nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątrobowych w trakcie leczenia ryzedronianem zgłaszano rzadko (rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów).</p>
<b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</b>	Brak



<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa</b>	Zapalenie tęczówki lub błony naczyniowej
<b>Cele środków minimalizacji ryzyka</b>	Zminimalizowanie częstości występowania zapalenia tęczówki lub błony naczyniowej
<b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</b>	Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punkcie 4.8 ChPL ( <i>Przeciwwskazania</i> ) oraz w punkcie 4 ulotki dla pacjenta ( <i>Możliwe działania niepożądane</i> ).  Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.8 ChPL ( <i>Działania niepożądane</i> ) i punkcie 4 ulotki dla pacjenta ( <i>Możliwe działania niepożądane</i> ) w trakcie leczenia ryzedronianem zapalenie tęczówki może występować z częstością od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ (niezbyt często).
<b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</b>	Brak

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa</b>	Silny ból mięśni i kości
<b>Cele środków minimalizacji ryzyka</b>	Zminimalizowanie częstości występowania silnego bólu mięśni i kości
<b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</b>	Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punkcie 4.8 ChPL ( <i>Przeciwwskazania</i> ) oraz w punkcie 4 ulotki dla pacjenta ( <i>Możliwe działania niepożądane</i> ).  Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.8 ChPL i punkcie 4 ulotki dla pacjenta w trakcie leczenia ryzedronianem silny ból mięśni i kości może występować często (czyli częstością od $\geq 1/100$ do $< 1/10$ ).

**Brakujące informacje**

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa</b>	Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat
<b>Cele środków minimalizacji ryzyka</b>	Zapobieżenie stosowaniu ryzedronianu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat
<b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</b>	<p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.2 ChPL (<i>Dawkowanie i sposób podawania</i>) i punkcie 2 ulotki dla pacjenta (<i>Informacje ważne przed zastosowaniem leku Risedronate Cipla</i>) nie zaleca się stosowania ryzedronianu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 5.1 ChPL (<i>Właściwości farmakodynamiczne</i>) bezpieczeństwo i skuteczność ryzedronianu sodu oceniano w trzyletnim badaniu klinicznym (rocznym, wielośrodkiem, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z kontrolą placebo, po którym nastąpiły 2 lata leczenia metodą otwartą) udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 4 do mniej niż 16 lat z łagodną i umiarkowaną postacią wrodzonej łamliwości kości. W tym badaniu pacjenci o masie ciała 10–30 kg przyjmowali ryzedronian w dawce 2,5 mg/dobę, a pacjenci o masie ciała powyżej 30 kg przyjmowali ryzedronian w dawce 5 mg/dobę.</p> <p>Po zakończeniu rocznej randomizowanej fazy prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo wykazano istotny statystycznie wzrost gęstości minerału kostnego w lędźwiowym odcinku kręgosłupa w grupie przyjmującej ryzedronian w porównaniu do grupy otrzymującej placebo; jednakże w grupie otrzymującej ryzedronian w porównaniu do grupy otrzymującej placebo zaobserwowano co najmniej 1 nowe złamanie kręgu potwierdzone w badaniu morfometrycznym (RTG). W ciągu rocznego okresu prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby odsetek pacjentów, u których wystąpiły złamania kliniczne, wyniósł 30,9% w grupie przyjmującej ryzedronian i 49,0% w grupie przyjmującej placebo. W okresie prowadzonym metodą otwartą, kiedy wszyscy pacjenci przyjmowali ryzedronian (od 12. do 36. miesiąca badania), kliniczne złamania stwierdzono u 65,3% pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grupy przyjmującej placebo i 52,9% pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grupy otrzymującej ryzedronian. Ogólnie wyniki nie uzasadniają stosowania ryzedronianu sodu u dzieci i młodzieży z łagodną i umiarkowaną postacią wrodzonej łamliwości kości.</p>
<b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</b>	Brak

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa</b>	Stosowanie u kobiet w ciąży
<b>Cele środków minimalizacji ryzyka</b>	Zapobieżenie stosowaniu ryzedronianu u kobiet w ciąży
<b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</b>	<p>W punkcie 4.3 ChPL (<i>Przeciwwskazania</i>) podana jest informacja, że stosowanie ryzedronianu u kobiet w ciąży jest przeciwwskazane.</p> <p>Zgodnie z informacją podaną w punkcie 4.6 ChPL (<i>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</i>) dane dotyczące stosowania ryzedronianu sodu u kobiet w ciąży są ograniczone. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję. Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. Stosowanie ryzedronianu sodu u kobiet w ciąży jest przeciwwskazane. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia.</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 5.3 ChPL (<i>Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie</i>) toksyczny wpływ na jądra stwierdzano u szczurów i psów jedynie przy poziomie ekspozycji przekraczającym maksymalną ekspozycję u ludzi przy podawaniu ryzedronianu sodu w celach leczniczych. W badaniach nad toksycznym wpływem na reprodukcję przy poziomie ekspozycji zbliżonym do ekspozycji klinicznej, u płodów samic otrzymujących ryzedronian stwierdzano zaburzenia kostnienia w mostku i/lub kościach czaszki, a u ciężarnych samic, którym pozwolono rodzić — hipokalcemię i zwiększoną śmiertelność. Nie stwierdzono żadnych cech teratogenezy przy ekspozycji na poziomie 3,2 mg/kg/dobę u szczurów i na poziomie 10 mg/kg/dobę u królików, choć dane te dotyczą jedynie niewielkiej liczby królików. Toksyczny wpływ na samice uniemożliwił przeprowadzenie badań przy wyższych dawkach.</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 2 ulotki dla pacjenta (<i>Informacje ważne przed zastosowaniem leku Risedronate Cipla</i>) leku Risedronate Cipla nie należy przyjmować w przypadku podejrzenia ciąży, potwierdzonej ciąży lub planowania ciąży. Potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem ryzedronianu sodu dwuipółwodnego (substancji czynnej leku Risedronate Cipla) u kobiet w ciąży jest nieznane.</p>
<b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</b>	Brak

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa</b>	Stosowanie u kobiet karmiących piersią
<b>Cele środków minimalizacji ryzyka</b>	Zapobieżenie stosowaniu ryzedronianu u kobiet karmiących piersią
<b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</b>	Zgodnie z informacją podaną w punkcie 4.3 ChPL ( <i>Przeciwwskazania</i> ) stosowanie ryzedronianu sodu w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane. Do tego zagrożenia odniesiono się też w punkcie 2 ulotki dla pacjenta ( <i>Informacje ważne przed zastosowaniem leku Risedronate Cipla</i> ).  Zgodnie z informacją podaną w punkcie 4.6 ChPL ( <i>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</i> ) badania na zwierzętach wskazują, że niewielkie ilości ryzedronianu sodu przenikają do mleka matki.
<b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</b>	Brak

### V.2 Środki minimalizacji ryzyka, które zostały ocenione jako nieefektywne

Nie dotyczy.

### V.3 Tabelaaryczne podsumowanie środków minimalizacji ryzyka

W poniższej tabeli podsumowano rutynowe i dodatkowe środki minimalizacji ryzyka przedsięwzięte przez podmiot odpowiedzialny w odniesieniu do ryzedronianu.

**Istotne zidentyfikowane zagrożenia**

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa</b>	<b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</b>	<b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</b>
Stosowanie ryzedronianu u pacjentów z nadwrażliwością na ryzedronian sodu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą	<p>Stosowanie ryzedronianu jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na ryzedronian sodu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punkcie 4.3 ChPL (<i>Działania niepożądane</i>).</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4 ulotki dla pacjenta (<i>Możliwe działania niepożądane</i>), w przypadku wystąpienia takich objawów reakcji nadwrażliwości, jak obrzęk twarzy, języka lub gardła, trudności w przełykaniu, pokrzywka, trudności w oddychaniu i pęcherze na skórze, leczenie ryzedronianem sodu należy natychmiast przerwać, a pacjent powinien skontaktować się z lekarzem.</p>	Brak
Stosowanie ryzedronianu u pacjentów z hipokalcemią	<p>Stosowanie ryzedronianu jest przeciwwskazane u pacjentów z hipokalcemią. Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punktach 4.3 (<i>Przeciwwskazania</i>) i 4.4 (<i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i>) ChPL. Odniesiono się też do niej w punktach 2 (<i>Informacje ważne przed zastosowaniem leku Risedronate Cipla</i>) i 4 (<i>Możliwe działania niepożądane</i>) ulotki dla pacjenta. Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.8 ChPL (<i>Działania niepożądane</i>), u niektórych pacjentów obserwowano we wczesnym okresie leczenia przemijający, bezobjawowy i łagodny spadek stężenia wapnia i fosforanów w surowicy. Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.4 ChPL (<i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i>), hipokalcemię należy wyrównać przed rozpoczęciem leczenia ryzedronianem sodu. Inne zaburzenia metabolizmu kostnego i składników mineralnych (np. zaburzenia czynności przytarczyc, hipowitaminozę D) należy natomiast leczyć w początkowym okresie stosowania ryzedronianu sodu. Przy ustalaniu planu postępowania u danego pacjenta lekarz powinien kierować się zasadami rozumowania klinicznego i wynikiem oceny bilansu indywidualnych korzyści i zagrożeń.</p>	Brak

Stosowanie ryzedronianu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min)	Okolo połowa wchłoniętej dawki ryzedronianu sodu jest wydalana z moczem w ciągu 24 godzin. Stosowanie ryzedronianu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min). Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punkcie 4.3 ChPL ( <i>Działania niepożądane</i> ). O ile korzyści nie są wyraźnie większe od zagrożeń, ryzedronianu nie należy przepisywać pacjentom z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).	Brak
Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczno-rozplywna martwica naskórka	Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punkcie 4.8 ChPL ( <i>Działania niepożądane</i> ). Pacjenta należy obserwować w kierunku objawów zespołu Stevensa-Johnsona i toksyczno-rozplywnej martwicy naskórka. Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4 ulotki dla pacjenta ( <i>Możliwe działania niepożądane</i> ), w przypadku wystąpienia takich objawów reakcji nadwrażliwości, jak obrzęk twarzy, języka lub gardła, trudności w przelkaniu, pokrzywka, trudności w oddychaniu i pęcherze na skórze, leczenie ryzedronianem sodu należy natychmiast przerwać, a pacjent powinien skontaktować się z lekarzem.	Brak
Martwica kości szczęki lub żuchwy	<p>Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punktach 4.4 (<i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i>) i 4.8 (<i>Przeciwwskazania</i>) ChPL oraz w punkcie 4 ulotki dla pacjenta (<i>Możliwe działania niepożądane</i>).</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.4 ChPL martwicę kości szczęki lub żuchwy, związaną zwykle z ekstrakcją zęba i/lub miejscowym zakażeniem (w tym zapaleniem kości i szpiku kostnego), obserwowano u pacjentów z nowotworami, których leczono w schemacie obejmującym przede wszystkim podawane dożylnie bisfosfoniany. Wielu z tych pacjentów poddawanych było również chemioterapii i leczeniu kortykosteroidami. Martwicę kości szczęki lub żuchwy obserwowano także u pacjentów z osteoporozą otrzymujących bisfosfoniany w postaci doustnej.</p> <p>U pacjentów z czynnikami ryzyka (np. nowotwory złośliwe, chemioterapia, radioterapia, leczenie kortykosteroidami, niski poziom higieny jamy ustnej) należy przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami rozważyć przeprowadzenie badania stomatologicznego i wykonanie odpowiednich zabiegów z zakresu</p>	Brak

	<p>stomatologii zapobiegawczej. W trakcie leczenia choroby ci powinni w miarę możliwości unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. U pacjentów, u których podczas leczenia bisfosfonianami występuje dochodzi do martwicy kości szczęki lub żuchwy, jakkolwiek zabieg z zakresu chirurgii szczękowej może spowodować nasilenie tego stanu. Brak jest dostępnych danych, które mogłyby sugerować, czy przerwanie leczenia bisfosfonianami u pacjentów wymagających zabiegów stomatologicznych zmniejsza ryzyko martwicy kości szczęki lub żuchwy. Przy ustalaniu planu postępowania u danego pacjenta lekarz powinien kierować się zasadami rozumowania klinicznego i wynikiem oceny bilansu indywidualnych korzyści i zagrożeń.</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.8 ChPL (<i>Działania niepożądane</i>) i punkcie 4 ulotki dla pacjenta (<i>Możliwe działania niepożądane</i>) w przypadku stosowania ryzedronianu martwica kości szczęki lub żuchwy może występować z nieznaną częstością.</p>	
<p>Nietypowe złamania kości udowej</p>	<p>Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punktach 4.4 (<i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i>) i 4.8 (<i>Przeciwwskazania</i>) ChPL oraz w punkcie 4 ulotki dla pacjenta (<i>Możliwe działania niepożądane</i>).</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.4 ChPL (<i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i>) w przypadku stosowania bisfosfonianów, głównie u pacjentów długotrwale przyjmujących bisfosfoniany z powodu osteoporozy, opisywano przypadki nietypowych złamań kości udowej — złamań podkrętarzowych i złamań trzonu kości udowej. Złamania te mają charakter złamań poprzecznych lub skośnych krótkich i może do nich dochodzić w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej — od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed dokonaniem (pełnym) złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamania z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami</p>	<p>Brak</p>

	<p>pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. U pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej należy — w zależności od wyniku zindywidualizowanej oceny bilansu korzyści i zagrożeń — rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu zakończenia diagnostyki.</p> <p>Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien zostać poddany diagnostyce w kierunku niecałkowitego złamania kości udowej.</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.8 ChPL (<i>Działania niepożądane</i>) i punkcie 4 ulotki dla pacjenta (<i>Możliwe działania niepożądane</i>) nietypowe podkrętarzowe złamania kości udowej lub nietypowe złamania trzonu kości udowej (działanie niepożądane wspólne dla wszystkich bisfosfonianów) występują z częstością poniżej 1 na 1000 pacjentów (rzadko) w trakcie leczenia ryzedronianem.</p>	
<p>Ciężkie podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego</p>	<p>Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punktach 4.4 (<i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i>) i 4.8 (<i>Przeciwwskazania</i>) ChPL oraz w punkcie 4 ulotki dla pacjenta (<i>Możliwe działania niepożądane</i>).</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.4 ChPL (<i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i>) stwierdzono związek pomiędzy stosowaniem bisfosfonianów a rozwojem zapalenia błony śluzowej przełyku, zapalenia błony śluzowej żołądka i owrzodzeń przełyku oraz owrzodzeń żołądka i dwunastnicy. W związku z tym należy zachować ostrożność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku chorób przełyku prowadzących do spowolnienia tranzytu przełykowego lub opóźnienia opróżniania przełyku, takich jak zwężenie przełyku lub achalazja.</li> <li>• U pacjentów, którzy nie mogą pozostać w pozycji pionowej przez co najmniej 30 minut po przyjęciu tabletki.</li> </ul>	<p>Brak</p>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z czynnymi lub niedawno przeżytymi chorobami przełyku lub górnego odcinka przewodu pokarmowego (w tym u pacjentów ze stwierdzonym przełykiem Barretta).</li> </ul> <p>Przepisując ten produkt leczniczy, lekarz powinien uświadomić pacjentowi, jak ważne jest ściśle przestrzeganie zaleconego sposobu przyjmowania tabletek, a także poinformować go o zwróceniu szczególnej uwagi na wszelkie objawy mogące pochodzić z przełyku. Pacjenta należy poinstruować, aby niezwłocznie zwrócił się do lekarza, jeśli pojawią się u niego objawy podrażnienia przełyku, takie jak dysfagia, ból przy przełykaniu, ból zamostkowy, zgaga lub jej nasilenie.</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.8 ChPL (<i>Działania niepożądane</i>) ChPL i punktem 4 ulotki dla pacjenta (<i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i>) owrzodzenia przełyku mogą wystąpić z częstością poniżej 1 na 100 i powyżej 1 na 1000 pacjentów (niezbyt często), podczas gdy zwężenie przełyku może wystąpić z częstością poniżej 1 na 1000 pacjentów (rzadko).</p>	
--	---	--

### Istotne potencjalne zagrożenia

Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka
Zwężenie przełyku	Zwężenie przełyku może wystąpić z częstością 1 na 1000 pacjentów (rzadko). Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punkcie 4.8 ChPL ( <i>Przeciwwskazania</i> ) oraz w punkcie 4 ulotki dla pacjenta ( <i>Możliwe działania niepożądane</i> ).	Brak
Poważne zaburzenia czynności wątroby	<p>Zgodnie z informacją podaną w punkcie 4.8 ChPL (<i>Działania niepożądane</i>) w większości zgłoszonych przypadków poważnych zaburzeń czynności wątroby pacjenci przyjmowali także inne produkty lecznicze mogące wywoływać zaburzenia wątroby.</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 5.3 ChPL (<i>Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie</i>) w badaniach toksykologicznych na szczurach i psach</p>	Brak

	<p>zaobserwowano zależny od dawki toksyczny wpływ ryzedronianu sodu na wątrobę, głównie w postaci wzrostu aktywności enzymów wraz ze zmianami histologicznymi u szczurów. Nie jest znane kliniczne znaczenie tych obserwacji.</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4 ulotki dla pacjenta (<i>Możliwe działania niepożądane</i>) w okresie po rejestracji donoszono o przypadkach poważnych zaburzeń czynności wątroby. W punkcie tym podano także, że częstość występowania zaburzeń wątroby jest nieznana, podczas gdy nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątrobowych w trakcie leczenia ryzedronianem zgłaszano rzadko (rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów).</p>	
Zapalenie tęczówki lub błony naczyniowej	<p>Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punkcie 4.8 ChPL (<i>Przeciwwskazania</i>) oraz w punkcie 4 ulotki dla pacjenta (<i>Możliwe działania niepożądane</i>).</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.8 ChPL (<i>Działania niepożądane</i>) i punkcie 4 ulotki dla pacjenta (<i>Możliwe działania niepożądane</i>) w trakcie leczenia ryzedronianem zapalenie tęczówki może występować z częstością od <math>\geq 1/1000</math> do <math>&lt; 1/100</math> (niezbyt często).</p>	Brak
Silny ból mięśni i kości	<p>Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punkcie 4.8 ChPL (<i>Przeciwwskazania</i>) oraz w punkcie 4 ulotki dla pacjenta (<i>Możliwe działania niepożądane</i>).</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.8 ChPL (<i>Działania niepożądane</i>) i punkcie 4 ulotki dla pacjenta (<i>Możliwe działania niepożądane</i>) w trakcie leczenia ryzedronianem silny ból mięśni i kości może występować często (czyli częstością od <math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>).</p>	Brak

**Brakujące informacje**

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa</b>	<b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</b>	<b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</b>
Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat	<p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.2 ChPL (<i>Dawkowanie i sposób podawania</i>) i punkcie 2 ulotki dla pacjenta (<i>Informacje ważne przed zastosowaniem leku Risedronate Cipla</i>) nie zaleca się stosowania ryzedronianu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 5.1 ChPL (<i>Właściwości farmakodynamiczne</i>) bezpieczeństwo i skuteczność ryzedronianu sodu oceniano w trzyletnim badaniu klinicznym (rocznym, wielośrodowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z kontrolą placebo, po którym nastąpiły 2 lata leczenia metodą otwartą) udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 4 do mniej niż 16 lat z łagodną i umiarkowaną postacią wrodzonej łamliwości kości. W tym badaniu pacjenci o masie ciała 10–30 kg przyjmowali ryzedronian w dawce 2,5 mg/dobę, a pacjenci o masie ciała powyżej 30 kg przyjmowali ryzedronian w dawce 5 mg/dobę.</p> <p>Po zakończeniu rocznej randomizowanej fazy prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo wykazano istotny statystycznie wzrost gęstości minerału kostnego w lędźwiowym odcinku kręgosłupa w grupie przyjmującej ryzedronian w porównaniu do grupy otrzymującej placebo; jednakże w grupie otrzymującej ryzedronian w porównaniu do grupy otrzymującej placebo zaobserwowano co najmniej 1 nowe złamanie kręgu potwierdzone w badaniu morfometrycznym (RTG). W ciągu rocznego okresu prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby odsetek pacjentów, u których wystąpiły złamania kliniczne, wyniósł 30,9% w grupie przyjmującej ryzedronian i 49,0% w grupie przyjmującej placebo. W okresie prowadzonym metodą otwartą, kiedy wszyscy pacjenci przyjmowali ryzedronian (od 12. do 36. miesiąca badania), kliniczne złamania stwierdzono u 65,3% pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grupy przyjmującej</p>	Brak

	<p>placebo i 52,9% pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grupy otrzymującej ryzedronian. Ogólnie wyniki nie uzasadniają stosowania ryzedronianu sodu u dzieci i młodzieży z łagodną i umiarkowaną postacią wrodzonej łamliwości kości.</p>	
Stosowanie u kobiet w ciąży	<p>W punkcie 4.3 ChPL (<i>Przeciwwskazania</i>) podana jest informacja, że stosowanie ryzedronianu u kobiet w ciąży jest przeciwwskazane.</p> <p>Zgodnie z informacją podaną w punkcie 4.6 ChPL (<i>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</i>) dane dotyczące stosowania ryzedronianu sodu u kobiet w ciąży są ograniczone. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję. Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. Stosowanie ryzedronianu sodu u kobiet w ciąży jest przeciwwskazane. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia.</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 5.3 ChPL (<i>Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie</i>) toksyczny wpływ na jądra stwierdzano u szczurów i psów jedynie przy poziomie ekspozycji przekraczającym maksymalną ekspozycję u ludzi przy podawaniu ryzedronianu sodu w celach leczniczych. W badaniach nad toksycznym wpływem na reprodukcję przy poziomie ekspozycji zbliżonym do ekspozycji klinicznej, u płodów samic otrzymujących ryzedronian stwierdzano zaburzenia kostnienia w mostku i/lub kościach czaszki, a u ciężarnych samic, którym pozwolono rodzić — hipokalcemię i zwiększoną śmiertelność. Nie stwierdzono żadnych cech teratogenezy przy ekspozycji na poziomie 3,2 mg/kg/dobę u szczurów i na poziomie 10 mg/kg/dobę u królików, choć dane te dotyczą jedynie niewielkiej liczby królików. Toksyczny wpływ na samice uniemożliwił przeprowadzenie badań przy wyższych dawkach.</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 2 ulotki dla pacjenta (<i>Informacje ważne przed zastosowaniem leku Risedronate Cipla</i>) leku Risedronate Cipla nie należy przyjmować w przypadku podejrzenia ciąży, potwierdzonej ciąży lub planowania ciąży. Potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem ryzedronianu sodu dwuipółwodnego (substancji czynnej leku Risedronate Cipla) u kobiet w ciąży jest nieznane.</p>	Brak

Stosowanie u kobiet karmiących piersią	<p>Zgodnie z informacją podaną w punkcie 4.3 ChPL (<i>Przeciwwskazania</i>) stosowanie ryzedronianu sodu w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.</p> <p>Zgodnie z informacją podaną w punkcie 4.6 ChPL (<i>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</i>) badania na zwierzętach wskazują, że niewielkie ilości ryzedronianu sodu przenikają do mleka matki.</p>	Brak

## CZĘŚĆ VI. PODSUMOWANIE DZIAŁAŃ W PLANIE ZARZĄDZANIA RYZYKIEM DLA KAŻDEGO PRODUKTU LECZNICZEGO ODDZIELNIE

### VI.1.1 Tabelaaryczne podsumowanie niepokojących kwestii dotyczących bezpieczeństwa

Podsumowanie niepokojących kwestii dotyczących bezpieczeństwa	
Istotne zidentyfikowane zagrożenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie ryzedronianu u pacjentów z nadwrażliwością na ryzedronian sodu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</li> <li>• Stosowanie ryzedronianu u pacjentów z hipokalcemią</li> <li>• Stosowanie ryzedronianu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny &lt;30 ml/min)</li> <li>• Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczno-rozplywna martwica naskórka</li> <li>• Martwica kości szczęki lub żuchwy</li> <li>• Nietypowe złamania kości udowej</li> <li>• Ciężkie podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego</li> </ul>
Istotne potencjalne zagrożenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwężenie przelyku</li> <li>• Nietypowe złamania kości udowej</li> <li>• Martwica kości szczęki lub żuchwy</li> <li>• Poważne zaburzenia czynności wątroby</li> <li>• Zapalenie tęczówki lub błony naczyniowej</li> <li>• Silny ból mięśni i kości</li> </ul>
Istotne brakujące informacje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat</li> <li>• Stosowanie u kobiet w ciąży</li> <li>• Stosowanie u kobiet karmiących piersią</li> </ul>

**VI.1.2 Zestawienie tabelaryczne dodatkowych badań/działań przewidzianych w planie prac rozwojowych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania omawianego produktu leczniczego**

Firma Cipla Europe NV nie prowadzi i nie planuje prowadzenia dodatkowych badań/działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania ryzedronianu.

**VI.1.3 Podsumowanie planu badań dotyczących skuteczności po dopuszczeniu omawianego produktu leczniczego do obrotu**

W odniesieniu do ryzedronianu nie są planowane żadne badania dotyczące skuteczności po dopuszczeniu go do obrotu.

**VI.1.4 Tabelaryczne podsumowanie środków minimalizacji ryzyka**

W poniższej tabeli podsumowano rutynowe i dodatkowe środki minimalizacji ryzyka przedsięwzięte przez podmiot odpowiedzialny w odniesieniu do ryzedronianu.

**Istotne zidentyfikowane zagrożenia**

Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka
Stosowanie ryzedronianu u pacjentów z nadwrażliwością na ryzedronian sodu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą	<p>Stosowanie ryzedronianu jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na ryzedronian sodu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punkcie 4.3 ChPL (<i>Działania niepożądane</i>).</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4 ulotki dla pacjenta (<i>Możliwe działania niepożądane</i>), w przypadku wystąpienia takich objawów reakcji nadwrażliwości, jak obrzęk twarzy, języka lub gardła, trudności w przełykaniu, pokrzywka, trudności w oddychaniu i pęcherze na skórze, leczenie ryzedronianem sodu należy natychmiast przerwać, a pacjent powinien skontaktować się z lekarzem.</p>	Brak
Stosowanie ryzedronianu u pacjentów z hipokalcemią	<p>Stosowanie ryzedronianu jest przeciwwskazane u pacjentów z hipokalcemią. Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punktach 4.3 (<i>Przeciwwskazania</i>) i 4.4 (<i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i>) ChPL. Odniesiono się też do niej w punktach 2 (<i>Informacje ważne przed zastosowaniem leku Risedronate Cipla</i>) i 4 (<i>Możliwe działania niepożądane</i>) ulotki dla pacjenta. Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.8 ChPL (<i>Działania niepożądane</i>), u niektórych pacjentów obserwowano we wczesnym okresie leczenia przemijający, bezobjawowy i łagodny spadek stężenia wapnia i</p>	Brak

	fosforanów w surowicy. Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.4 ChPL ( <i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i> ), hipokalcemię należy wyrównać przed rozpoczęciem leczenia ryzedronianem sodu. Inne zaburzenia metabolizmu kostnego i składników mineralnych (np. zaburzenia czynności przytarczyc, hipowitaminozę D) należy natomiast leczyć w początkowym okresie stosowania ryzedronianu sodu. Przy ustalaniu planu postępowania u danego pacjenta lekarz powinien kierować się zasadami rozumowania klinicznego i wynikiem oceny bilansu indywidualnych korzyści i zagrożeń.	
Stosowanie ryzedronianu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min)	Okolo połowa wchłoniętej dawki ryzedronianu sodu jest wydalana z moczem w ciągu 24 godzin. Stosowanie ryzedronianu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min). Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punkcie 4.3 ChPL ( <i>Działania niepożądane</i> ). O ile korzyści nie są wyraźnie większe od zagrożeń, ryzedronianu nie należy przepisywać pacjentom z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).	Brak
Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczno-rozplywna martwica naskórka	Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punkcie 4.8 ChPL ( <i>Działania niepożądane</i> ). Pacjenta należy obserwować w kierunku objawów zespołu Stevensa-Johnsona i toksyczno-rozplywnej martwicy naskórka. Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4 ulotki dla pacjenta ( <i>Możliwe działania niepożądane</i> ), w przypadku wystąpienia takich objawów reakcji nadwrażliwości, jak obrzęk twarzy, języka lub gardła, trudności w przelkaniu, pokrzywka, trudności w oddychaniu i pęcherze na skórze, leczenie ryzedronianem sodu należy natychmiast przerwać, a pacjent powinien skontaktować się z lekarzem.	Brak
Martwica kości szczęki lub żuchwy	Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punktach 4.4 ( <i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i> ) i 4.8 ( <i>Przeciwwskazania</i> ) ChPL oraz w punkcie 4 ulotki dla pacjenta ( <i>Możliwe działania niepożądane</i> ). Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.4 ChPL martwicę kości szczęki lub żuchwy, związaną zwykle z ekstrakcją zęba i/lub miejscowym zakażeniem (w	Brak



	<p>tym zapaleniem kości i szpiku kostnego), obserwowano u pacjentów z nowotworami, których leczono w schemacie obejmującym przede wszystkim podawane dożylnie bisfosfoniany. Wielu z tych pacjentów poddawanych było również chemioterapii i leczeniu kortykosteroidami. Martwice kości szczęki lub żuchwy obserwowano także u pacjentów z osteoporozą otrzymujących bisfosfoniany w postaci doustnej.</p> <p>U pacjentów z czynnikami ryzyka (np. nowotwory złośliwe, chemioterapia, radioterapia, leczenie kortykosteroidami, niski poziom higieny jamy ustnej) należy przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami rozważyć przeprowadzenie badania stomatologicznego i wykonanie odpowiednich zabiegów z zakresu stomatologii zapobiegawczej. W trakcie leczenia chorzy ci powinni w miarę możliwości unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. U pacjentów, u których podczas leczenia bisfosfonianami występuje dochodzi do martwicy kości szczęki lub żuchwy, jakikolwiek zabieg z zakresu chirurgii szczękowej może spowodować nasilenie tego stanu. Brak jest dostępnych danych, które mogłyby sugerować, czy przerwanie leczenia bisfosfonianami u pacjentów wymagających zabiegów stomatologicznych zmniejsza ryzyko martwicy kości szczęki lub żuchwy. Przy ustalaniu planu postępowania u danego pacjenta lekarz powinien kierować się zasadami rozumowania klinicznego i wynikiem oceny bilansu indywidualnych korzyści i zagrożeń.</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.8 ChPL (<i>Działania niepożądane</i>) i punkcie 4 ulotki dla pacjenta (<i>Możliwe działania niepożądane</i>) w przypadku stosowania ryzedronianu martwica kości szczęki lub żuchwy może występować z nieznaną częstością.</p>	
Nietypowe złamania kości udowej	<p>Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punktach 4.4 (<i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i>) i 4.8 (<i>Przeciwwskazania</i>) ChPL oraz w punkcie 4 ulotki dla pacjenta (<i>Możliwe działania niepożądane</i>).</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.4 ChPL (<i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące</i></p>	Brak

	<p><i>stosowania</i>) w przypadku stosowania bisfosfonianów, głównie u pacjentów długotrwale przyjmujących bisfosfoniany z powodu osteoporozy, opisywano przypadki nietypowych złamań kości udowej — złamań podkrętarzowych i złamań trzonu kości udowej. Złamania te mają charakter złamań poprzecznych lub skośnych krótkich i może do nich dochodzić w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej — od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed dokonaniem (pełnym) złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamania z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. U pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej należy — w zależności od wyniku zindywidualizowanej oceny bilansu korzyści i zagrożeń — rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu zakończenia diagnostyki.</p> <p>Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien zostać poddany diagnostyce w kierunku niecałkowitego złamania kości udowej.</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.8 ChPL (<i>Działania niepożądane</i>) i punkcie 4 ulotki dla pacjenta (<i>Możliwe działania niepożądane</i>) nietypowe podkrętarzowe złamania kości udowej lub nietypowe złamania trzonu kości udowej (działanie niepożądane wspólne dla wszystkich bisfosfonianów) występują z częstością poniżej 1 na 1000 pacjentów (rzadko) w trakcie leczenia ryzedronianem.</p>	
Ciężkie podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego	Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punktach 4.4 ( <i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i> ) i 4.8 ( <i>Przeciwwskazania</i> ) ChPL oraz w punkcie 4 ulotki dla pacjenta ( <i>Możliwe działania</i>	Brak

	<p><i>niepożądane).</i></p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.4 ChPL (<i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i>) stwierdzono związek pomiędzy stosowaniem bisfosfonianów a rozwojem zapalenia błony śluzowej przełyku, zapalenia błony śluzowej żołądka i owrzodzeń przełyku oraz owrzodzeń żołądka i dwunastnicy. W związku z tym należy zachować ostrożność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku chorób przełyku prowadzących do spowolnienia tranzytu przełykowego lub opóźnienia opróżniania przełyku, takich jak zwężenie przełyku lub achalazja.</li> <li>• U pacjentów, którzy nie mogą pozostać w pozycji pionowej przez co najmniej 30 minut po przyjęciu tabletki.</li> <li>• U pacjentów z czynnymi lub niedawno przebytymi chorobami przełyku lub górnego odcinka przewodu pokarmowego (w tym u pacjentów ze stwierdzonym przełykiem Barretta).</li> </ul> <p>Przepisując ten produkt leczniczy, lekarz powinien uświadomić pacjentowi, jak ważne jest ściśle przestrzeganie zaleconego sposobu przyjmowania tabletek, a także poinformować go o zwróceniu szczególnej uwagi na wszelkie objawy mogące pochodzić z przełyku. Pacjenta należy poinstruować, aby niezwłocznie zwrócił się do lekarza, jeśli pojawia się u niego objawy podrażnienia przełyku, takie jak dysfagia, ból przy przełykaniu, ból zamostkowy, zgaga lub jej nasilenie.</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.8 ChPL (<i>Działania niepożądane</i>) i punktem 4 ulotki dla pacjenta (<i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i>) owrzodzenia przełyku mogą wystąpić z częstością poniżej 1 na 100 i powyżej 1 na 1000 pacjentów (niezbyt często), podczas gdy zwężenie przełyku może wystąpić z częstością poniżej 1 na 1000 pacjentów (rzadko).</p>	
--	--	--

**Istotne potencjalne zagrożenia**

<b>Niepokojąca kwestia</b>	<b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</b>	<b>Dodatkowe</b>
----------------------------	---	------------------

dotycząca bezpieczeństwa		środki minimalizacji ryzyka
Zwężenie przelyku	Zwężenie przelyku może wystąpić z częstością 1 na 1000 pacjentów (rzadko). Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punkcie 4.8 ChPL ( <i>Przeciwwskazania</i> ) oraz w punkcie 4 ulotki dla pacjenta ( <i>Możliwe działania niepożądane</i> ).	Brak
Poważne zaburzenia czynności wątroby	<p>Zgodnie z informacją podaną w punkcie 4.8 ChPL (<i>Działania niepożądane</i>) w większości zgłoszonych przypadków poważnych zaburzeń czynności wątroby pacjenci przyjmowali także inne produkty lecznicze mogące wywoływać zaburzenia wątroby.</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 5.3 ChPL (<i>Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie</i>) w badaniach toksykologicznych na szczurach i psach zaobserwowano zależny od dawki toksyczny wpływ ryzedronianu sodu na wątrobę, głównie w postaci wzrostu aktywności enzymów wraz ze zmianami histologicznymi u szczurów. Nie jest znane kliniczne znaczenie tych obserwacji.</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4 ulotki dla pacjenta (<i>Możliwe działania niepożądane</i>) w okresie po rejestracji donoszono o przypadkach poważnych zaburzeń czynności wątroby. W punkcie tym podano także, że częstość występowania zaburzeń wątroby jest nieznaną, podczas gdy nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątrobowych w trakcie leczenia ryzedronianem zgłaszano rzadko (rzadziej niż u 1 na 1000 pacjentów).</p>	Brak
Zapalenie tęczówki lub błony naczyniowej	<p>Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punkcie 4.8 ChPL (<i>Przeciwwskazania</i>) oraz w punkcie 4 ulotki dla pacjenta (<i>Możliwe działania niepożądane</i>).</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.8 ChPL (<i>Działania niepożądane</i>) i punkcie 4 ulotki dla pacjenta (<i>Możliwe działania niepożądane</i>) w trakcie leczenia ryzedronianem zapalenie tęczówki może występować z częstością od <math>\geq 1/1000</math> do <math>&lt; 1/100</math> (niezbyt często).</p>	Brak
Silny ból mięśni i kości	Do tej niepokojącej kwestii dotyczącej bezpieczeństwa odniesiono się w punkcie 4.8 ChPL ( <i>Przeciwwskazania</i> ) oraz w punkcie 4 ulotki dla	Brak

	pacjenta ( <i>Możliwe działania niepożądane</i> ).  Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.8 ChPL ( <i>Działania niepożądane</i> ) i punkcie 4 ulotki dla pacjenta ( <i>Możliwe działania niepożądane</i> ) w trakcie leczenia ryzedronianem silny ból mięśni i kości może występować często (czyli częstością od $\geq 1/100$ do $< 1/10$ ).	
--	---	--

**Brakujące informacje**

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa</b>	<b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</b>	<b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</b>
Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat	<p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.2 ChPL (<i>Dawkowanie i sposób podawania</i>) i punkcie 2 ulotki dla pacjenta (<i>Informacje ważne przed zastosowaniem leku Risedronate Cipla</i>) nie zaleca się stosowania ryzedronianu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 5.1 ChPL (<i>Właściwości farmakodynamiczne</i>) bezpieczeństwo i skuteczność ryzedronianu sodu oceniano w trzyletnim badaniu klinicznym (rocznym, wielośrodkiem, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z kontrolą placebo, po którym nastąpiły 2 lata leczenia metodą otwartą) udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 4 do mniej niż 16 lat z łagodną i umiarkowaną postacią wrodzonej łamliwości kości. W tym badaniu pacjenci o masie ciała 10–30 kg przyjmowali ryzedronian w dawce 2,5 mg/dobę, a pacjenci o masie ciała powyżej 30 kg przyjmowali ryzedronian w dawce 5 mg/dobę.</p> <p>Po zakończeniu rocznej randomizowanej fazy prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo wykazano istotny statystycznie wzrost gęstości minerału kostnego w lędźwiowym odcinku kręgosłupa w grupie przyjmującej ryzedronian w porównaniu do grupy otrzymującej placebo; jednakże w grupie otrzymującej ryzedronian w porównaniu do grupy otrzymującej placebo zaobserwowano co najmniej 1 nowe złamanie kręgu potwierdzone w badaniu morfometrycznym (RTG). W ciągu rocznego okresu prowadzonego metodą</p>	Brak

	<p>podwójnie ślepej próby odsetek pacjentów, u których wystąpiły złamania kliniczne, wyniósł 30,9% w grupie przyjmującej ryzedronian i 49,0% w grupie przyjmującej placebo.</p> <p>W okresie prowadzonym metodą otwartą, kiedy wszyscy pacjenci przyjmowali ryzedronian (od 12. do 36. miesiąca badania), kliniczne złamania stwierdzono u 65,3% pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grupy przyjmującej placebo i 52,9% pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grupy otrzymującej ryzedronian. Ogólnie wyniki nie uzasadniają stosowania ryzedronianu sodu u dzieci i młodzieży z łagodną i umiarkowaną postacią wrodzonej łamliwości kości.</p>	
Stosowanie u kobiet w ciąży	<p>W punkcie 4.3 ChPL (<i>Przeciwwskazania</i>) podana jest informacja, że stosowanie ryzedronianu u kobiet w ciąży jest przeciwwskazane.</p> <p>Zgodnie z informacją podaną w punkcie 4.6 ChPL (<i>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</i>) dane dotyczące stosowania ryzedronianu sodu u kobiet w ciąży są ograniczone. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję. Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. Stosowanie ryzedronianu sodu u kobiet w ciąży jest przeciwwskazane. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia.</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 5.3 ChPL (<i>Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie</i>) toksyczny wpływ na jądra stwierdzano u szczurów i psów jedynie przy poziomie ekspozycji przekraczającym maksymalną ekspozycję u ludzi przy podawaniu ryzedronianu sodu w celach leczniczych. W badaniach nad toksycznym wpływem na reprodukcję przy poziomie ekspozycji zbliżonym do ekspozycji klinicznej, u płodów samic otrzymujących ryzedronian stwierdzano zaburzenia kostnienia w mostku i/lub kościach czaszki, a u ciężarnych samic, którym pozwolono rodzić — hipokalcemię i zwiększoną śmiertelność. Nie stwierdzono żadnych cech teratogenezy przy ekspozycji na poziomie 3,2 mg/kg/dobę u szczurów i na poziomie 10 mg/kg/dobę u królików, choć dane te dotyczą jedynie niewielkiej liczby królików. Toksyczny wpływ na samice uniemożliwił przeprowadzenie badań przy wyższych dawkach.</p>	Brak

	<p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 2 ulotki dla pacjenta (<i>Informacje ważne przed zastosowaniem leku Risedronate Cipla</i>) leku Risedronate Cipla nie należy przyjmować w przypadku podejrzenia ciąży, potwierdzonej ciąży lub planowania ciąży. Potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem ryzedronianu sodu dwuipółwodnego (substancji czynnej leku Risedronate Cipla) u kobiet w ciąży jest nieznane.</p>	
Stosowanie u kobiet karmiących piersią	<p>Zgodnie z informacją podaną w punkcie 4.3 ChPL (<i>Przeciwwskazania</i>) stosowanie ryzedronianu sodu w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.</p> <p>Zgodnie z informacją podaną w punkcie 4.6 ChPL (<i>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</i>) badania na zwierzętach wskazują, że niewielkie ilości ryzedronianu sodu przenikają do mleka matki.</p>	Brak

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu Risedronate Sodium Cipla przeznaczone do publicznej wiadomości**

### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

#### **Osteoporoza pomenopauzalna a ryzyko złamań kręgow oraz osteoporoza pomenopauzalna, w przebiegu której doszło do złamania osteoporotycznego, a ryzyko złamań kości udowej w okolicy biodra**

Osteoporoza to choroba, która dotyczy kości, powodując, że stają się słabe i kruche. W przypadku tej choroby kości stają się bardzo porowate, co zwiększa ryzyko nagłych złamań w sytuacjach, w których zdrowa kość nigdy by się nie złamała. Jeśli osteoporoza występuje u kobiet po menopauzie, nosi nazwę osteoporozy pomenopauzalnej. U kobiet hormon o nazwie estrogen pomaga zachować masę i wytrzymałość kości. Jednakże w okresie menopauzy stężenia estrogenu znacząco maleją, co prowadzi do przyspieszonej utraty masy i wytrzymałości kości, powodując osteoporozę pomenopauzalną.

Szacuje się, że w Europie osteoporoza wg definicji przyjętej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) występuje u ponad 30% kobiet, które ukończyły 50 lat. U tych kobiet częstość występowania złamań przez całe życie wynosi 14% w przypadku złamań kości udowej w okolicy biodra, 11% w przypadku złamań kręgow i 13% w przypadku złamań kości przedramienia w okolicy nadgarstka (Dennison i Cooper, 2000). Oszacowano, że w 2000 r. w Europie liczba złamań osteoporotycznych wyniosła 3,79 miliona (Kanis i Johnell, 2005).

W przypadku osteoporozy pomenopauzalnej do czynników ryzyka złamań kręgow i złamań kości udowej w okolicy biodra zalicza się: wiek (przy czym ryzyko wzrasta z wiekiem), wcześniejsze złamania, złamania wśród krewnych, prowadzenie trybu życia i podejmowanie aktywności fizycznej zwiększających ryzyko upadku, a także czynniki genetyczne.

#### **Osteoporoza u mężczyzn a ryzyko złamań**

Choć w powszechnym mniemaniu osteoporoza to choroba dotycząca głównie kobiet po menopauzie, to częstość jej występowania u mężczyzn jest również znaczna. W Europie niemal jedna trzecia przypadków złamań szyjki kości udowej dotyczy mężczyzn (Dhanwal *et al.*, 2010). Zasadniczo u mężczyzn z osteoporozą złamania szyjki kości udowej, złamania kręgow lub złamania kości przedramienia w okolicy nadgarstka występują zwykle 10 lat później niż u kobiet. Do czynników ryzyka związanych z osteoporozą u mężczyzn należą choroby przewlekłe, niezdiagnozowany niski poziom testosteronu, palenie tytoniu, nadmierne spożycie alkoholu, niewłaściwa dieta, brak aktywności fizycznej itd.

### **VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

Leki stosowane w leczeniu osteoporozy należą zwykle do dwóch kategorii:

1. Leki hamujące resorpcję kości
2. Leki anaboliczne



## **1. Leki hamujące resorpcję kości**

Leki hamujące resorpcję kości spowalniają utratę masy kości i mogą zwiększać gęstość minerału kostnego. Celem leczenia lekami tej grupy jest zapobieżenie utracie masy kości i obniżenie ryzyka złamań. Do tej kategorii leków należą:

**Bisfosfoniary.** Bisfosfoniary to leki stosowane w leczeniu i profilaktyce chorób kości. Bisfosfoniary oddziałują na pewien rodzaj komórek kości, przyczyniając się do ograniczenia utraty tkanki kostnej. W efekcie mogą one prowadzić do zwiększenia wytrzymałości kości. Są one przyjmowane przede wszystkim w postaci tabletek (bisfosfoniary doustne), ale mogą też być podawane w zastrzykach lub w postaci wlewu dożylnego (bisfosfoniary dożylny). Do bisfosfoniarów doustnych należą: aledronian, klodronian sodu, etydronian sodu, ibandronian, ryzedronian, tyludronian dwusodowy. Do bisfosfoniarów dożylnych należą: ibandronian, pamidronian dwusodowy i kwas zoledronowy.

**Kalcytonina.** Kalcytonina to syntetyczny hormon stosowany w leczeniu osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym, które menopauzę przeszły co najmniej pięć lat wcześniej. Kalcytonina spowalnia utratę masy kości i zwiększa gęstość kości kręgosłupa. Zmniejsza ryzyko złamań kręgow, choć nie wykazano, że obniża też ryzyko złamań poza kręgosłupem.

**Denosumab.** Denosumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne stosowane w leczeniu osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym narażonych na zwiększone ryzyko złamań oraz w celu zwiększenia masy kości u mężczyzn z osteoporozą narażonych na zwiększone ryzyko złamań. Denosumab obniża ryzyko złamań kręgow, złamań kości udowej w okolicy biodra oraz złamań innych kości.

**Agoniści/antagoniści estrogenów.** Leki te są stosowane w profilaktyce i leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. Opracowano je w celu zapewnienia korzystnego wpływu estrogenów u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Przykładowym lekiem z tej grupy jest raloksyfen.

**Hormonalna terapia zastępcza.** Leczenie za pomocą preparatu zawierającego hormon z grupy estrogenów lub preparatu zawierającego hormon z grupy estrogenów i hormon przypominający progesteron (czyli tzw. hormonalna terapia zastępcza) stosowane jest w profilaktyce osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Hormonalna terapia zastępcza prowadzi do zmniejszenia utraty masy kości, zwiększenia gęstości minerału kostnego w obrębie kości kręgosłupa i stawu biodrowego, ograniczenia ryzyka złamań szyjki kości udowej, złamań kręgow i złamań innych kości u kobiet w okresie pomenopauzalnym.

## **2. Leki anaboliczne**

Leki anaboliczne pomagają tworzyć nową kość, zwiększają gęstość minerału kostnego i mogą także obniżyć ryzyko złamań. Do tej kategorii należy teryparatyd.

**Teryparatyd.** Jest to rodzaj hormonu przytarczyc stosowany w leczeniu osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym oraz u mężczyzn narażonych na zwiększone ryzyko złamań kości.

### **VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia**

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania ryzedronianu w następujących populacjach pacjentów:

Stosowanie ryzedronianu nie jest zalecane u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Dane dotyczące stosowania ryzedronianu sodu u kobiet w ciąży są ograniczone. Stosowanie ryzedronianu sodu w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

#### **VI.2.4 Podsumowanie niepokojących kwestii dotyczących bezpieczeństwa stosowania omawianego leku**

##### **Istotne zidentyfikowane zagrożenia**

<b>Zagrożenie</b>	<b>Co już wiadomo</b>	<b>Możliwości zapobiegania</b>
<p>Stosowanie ryzedronianu u pacjentów, u których występują reakcje alergiczne na ryzedronian sodu lub którykolwiek ze składników leku</p> <p>(Stosowanie ryzedronianu u pacjentów z nadwrażliwością na ryzedronian sodu lub którąkolwiek substancję pomocniczą)</p>	<p>Stosowanie ryzedronianu jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na ryzedronian sodu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>	<p>Tak, ryzedronianu nie należy stosować u pacjentów, u których występują reakcje alergiczne na ryzedronian sodu lub którykolwiek ze składników leku. Lekarz prowadzący powinien obserwować pacjenta w kierunku takich reakcji nadwrażliwości, jak obrzęk twarzy, języka lub gardła, trudności w przełykaniu, pokrzywka, trudności w oddychaniu i pęcherze na skórze. W razie zaobserwowania reakcji nadwrażliwości lekarz prowadzący powinien podjąć decyzję o odstawieniu dotychczas stosowanego produktu leczniczego i ewentualnym włączeniu innego.</p>

<p>Stosowanie ryzedronianu u pacjentów z obniżonym poziomem wapnia we krwi (stosowanie ryzedronianu u pacjentów z hipokalcemią)</p>	<p>Stosowanie ryzedronianu jest przeciwwskazane u pacjentów z hipokalcemią.</p>	<p>Tak, ryzedronianu nie należy stosować u pacjentów z obniżonym stężeniem wapnia we krwi. Obniżony poziom wapnia we krwi należy wyrównać przed rozpoczęciem leczenia ryzedronianem sodu. Inne zaburzenia metabolizmu kostnego i składników mineralnych należy natomiast leczyć w początkowym okresie stosowania ryzedronianu sodu. Przy prowadzeniu pacjentów z hiperkalcemią lekarz powinien kierować się swoją wiedzą i doświadczeniem klinicznym.</p>
<p>Stosowanie ryzedronianu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek</p> <p>[stosowanie ryzedronianu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny &lt;30 ml/min)]</p>	<p>Stosowanie ryzedronianu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny &lt;30 ml/min).</p>	<p>Tak, ryzedronianu nie należy przepisywać pacjentom z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.</p>
<p>Ciężkie reakcje objawiające się powstawaniem pęcherzy na skórze, w jamie ustnej, na oczach, w okolicach genitaliów (zespół Stevensa-Johnsona) i ciężkie reakcje skórne objawiające się oddzielaniem się naskórka (toksyczno-rozplywna martwica naskórka)</p>	<p>W trakcie stosowania ryzedronianu może wystąpić nadwrażliwość i reakcje skórne, w tym pojedyncze przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i toksyczno-rozplywny martwicy naskórka.</p>	<p>Tak, lekarz prowadzący powinien obserwować pacjenta w kierunku objawów zespołu Stevensa-Johnsona i toksyczno-rozplywny martwicy naskórka. W przypadku wystąpienia takich reakcji nadwrażliwości, jak obrzęk twarzy, języka lub gardła, trudności w przełykaniu, pokrzywka, trudności w oddychaniu i pęcherze na skórze, leczenie ryzedronianem sodu należy natychmiast przerwać, a pacjent powinien skontaktować się z lekarzem.</p>

<p>Suchy zębodół (inaczej: pusty zębodół) lub ogniska zaniku kości szczęki lub żuchwy (martwica kości szczęki lub żuchwy)</p>	<p>U pacjentów z osteoporozą przyjmujących doustne bisfosfoniany opisywano przypadki suchego zębodołu (inaczej zwanego pustym zębodołem) lub ogniska zaniku kości szczęki lub żuchwy.</p> <p>U pacjentów z czynnikami ryzyka (np. nowotwory złośliwe, chemioterapia, radioterapia, leczenie kortykosteroidami, niski poziom higieny jamy ustnej) należy przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami rozważyć przeprowadzenie badania stomatologicznego i wykonanie odpowiednich zabiegów z zakresu stomatologii zapobiegawczej. W okresie przyjmowania omawianego leku chorzy ci powinni w miarę możliwości unikać zabiegów stomatologicznych, w których konieczne jest przecinanie tkanek.</p>	<p>W trakcie leczenia ryzedronianem pacjenci powinni unikać zabiegów stomatologicznych wymagających przecinania tkanek. Jakikolwiek zabieg z zakresu chirurgii szczękowej może spowodować nasilenie tego stanu. Lekarz prowadzący powinien ustalić plan postępowania dla danego pacjenta.</p>
<p>Nietypowe złamania kości udowej</p>	<p>Istnieją zgłoszenia z okresu po rejestracji dotyczące rzadko występujących nietypowych złamań kości udowej (z częstością od <math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt; 1/1000</math> pacjentów). W przypadku stosowania bisfosfonianów, głównie u pacjentów długotrwale przyjmujących bisfosfoniany z powodu osteoporozy, opisywano przypadki nietypowych złamań kości udowej. Złamania te mogą wystąpić w dowolnym miejscu kości udowej. Złamania kości udowej objawiają się w postaci bólu w udzie lub pachwinie, który może ostatecznie doprowadzić do całkowitego złamania kości udowej.</p>	<p>Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien zostać poddany diagnostyce w kierunku niecałkowitego złamania kości udowej. Decyzję o przerwaniu leczenia bisfosfonianami w przypadku podejrzenia nietypowego złamania kości udowej lekarz prowadzący powinien podejmować indywidualnie dla danego pacjenta.</p>

	<p>Złamania kości udowej są zwykle obustronne (występują w kościach obu nóg); dlatego też po wykryciu złamania jednej kości udowej kość drugiej nogi należy także zbadać w kierunku złamania. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań.</p>	
<p>Podrażnienie górnego odcinka przewodu pokarmowego [przełyku, żołądka, dwunastnicy (części jelita cienkiego)]</p>	<p>Stwierdzono związek pomiędzy stosowaniem bisfosfonianów (grupy leków, do której należy ryzedronian) a występowaniem zapalenia przełyku, zapalenia żołądka, owrzodzeń (wrzodów) przełyku oraz owrzodzeń (wrzodów) żołądka i dwunastnicy.</p> <p>Zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.8 ChPL (<i>Działania niepożądane</i>) i punkcie 4 ulotki dla pacjenta (<i>Możliwe działania niepożądane</i>) owrzodzenia przełyku mogą występować z częstością poniżej 1 na 100 i powyżej 1 na 1000 pacjentów (niezbyt często), podczas gdy zwężenie przełyku może wystąpić z częstością poniżej 1 na 1000 pacjentów (rzadko).</p>	<p>W związku z tym należy zachować ostrożność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- U pacjentów z chorobami przełyku w wywiadzie</li> <li>- U pacjentów, którzy nie mogą pozostać w pozycji pionowej przez co najmniej 30 minut po przyjęciu tabletki</li> <li>- U pacjentów z czynnymi lub niedawno przebytymi chorobami przełyku lub górnego odcinka przewodu pokarmowego.</li> </ul> <p>Przepisując ten produkt leczniczy, lekarz powinien uświadomić pacjentowi, jak ważne jest ściśle przestrzeganie zaleconego sposobu przyjmowania tabletek, a także poinformować go o zwróceniu szczególnej uwagi na wszelkie objawy mogące pochodzić z przełyku. Pacjenta należy poinstruować, aby niezwłocznie zwrócił się do lekarza, jeśli pojawią się u niego objawy podrażnienia przełyku, takie jak dysfagia, ból przy przełykaniu, ból zamostkowy, zgaga lub jej nasilenie.</p>

**Istotne potencjalne zagrożenia**

<b>Zagrożenie</b>	<b>Co już wiadomo</b>
Zwężenie przełyku	<p>W badaniach klinicznych fazy III u kobiet w okresie pomenopauzalnym z osteoporozą częstość występowania zwężenia przełyku wyniosła &lt;0,1%. Stwierdzono związek pomiędzy stosowaniem bisfosfonianów a występowaniem zapalenia przełyku i owrzodzeń (wrzodów) przełyku.</p> <p>Pacjentów z chorobami przełyku w wywiadzie należy monitorować.</p> <p>Przepisując ryzedronian pacjentom z czynną lub niedawno przebytą chorobą przełyku lub górnego odcinka przewodu pokarmowego, lekarz powinien uświadomić pacjentowi, jak ważne jest ściśle przestrzeganie zaleconego sposobu przyjmowania tabletek, a także poinformować pacjenta o konieczności zwrócenia szczególnej uwagi na wszelkie objawy mogące pochodzić z przełyku, np. trudności w przełykaniu, nasilenie zgagi, kaszel itp. Pacjentów należy poinformować o konieczności niezwłocznego skontaktowania się z lekarzem po wystąpieniu takich objawów.</p>
Ciężkie zaburzenia czynności wątroby	U pacjentów leczonych bisfosfonianami mogą wystąpić ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
Zapalenie tęczówki/błony naczyniowej [stan zapalny zabarwionej części oka (tęczówki)/bolesne zaczerwienienie oczu z możliwymi zaburzeniami widzenia]	W trakcie leczenia ryzedronianem zapalenie zabarwionej części oka (tęczówki)/bolesne zaczerwienienie oczu z możliwymi zaburzeniami widzenia może występować niezbyt często (czyli z częstością od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ ).
Silny ból mięśni i kości	W trakcie leczenia ryzedronianem silny ból mięśni i kości może wystąpić często (czyli z częstością od $\geq 1/100$ do $< 1/10$ ).

**Istotne brakujące informacje:**

<b>Zagrożenie</b>	<b>Co już wiadomo</b>
Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat	Stosowanie ryzedronianu nie jest zalecane u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.
Stosowanie u kobiet w ciąży	Dane dotyczące stosowania ryzedronianu sodu u kobiet w ciąży są ograniczone. W badaniach na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ na układ rozrodczy. Nie jest znane potencjalne ryzyko dla ludzi. Stosowanie ryzedronianu sodu u kobiet w ciąży jest przeciwwskazane. Ryzedronianu sodu nie należy stosować u kobiet w ciąży. W trakcie leczenia ryzedronianem kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji.
Stosowanie u kobiet karmiących piersią	Badania na zwierzętach wskazują, że niewielkie ilości ryzedronianu sodu przenikają do mleka matki. Stosowanie ryzedronianu sodu w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

**VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych środków minimalizacji ryzyka dla poszczególnych niepokojących kwestii dotyczących bezpieczeństwa**

Dla niniejszego produktu nie zaproponowano żadnych dodatkowych planów minimalizacji ryzyka.

**VI.2.6. Przewidywany plan badań po dopuszczeniu omawianego produktu leczniczego do obrotu**  
Wnioskodawca nie planuje żadnych badań dotyczących omawianego produktu.

**Badania stanowiące warunek wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (jeśli dotyczy)**  
Nie dotyczy.

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

<b>Wersja</b>	<b>Data</b>	<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa</b>	<b>Komentarz</b>
n/d	n/d	n/d	n/d

## CZĘŚĆ VII. ZAŁĄCZNIKI

- Załącznik nr 1 — Wersja elektroniczna planu zarządzania ryzykiem stworzona przy użyciu formularza elektronicznego (interfejsu między planem zarządzania ryzykiem a systemem EudraVigilance (nie dotyczy))
- Załącznik nr 2 — ChPL i ulotka dla pacjenta
- Załącznik nr 3 — Status rejestracyjny na świecie w podziale na poszczególne kraje (w tym kraje należące do EOG)
- A3.1 Status rejestracyjny w krajach należących do EOG
- A3.2 Status rejestracyjny w pozostałych krajach
- Załącznik nr 4 — Streszczenie programu badań klinicznych będących w toku i zakończonych
- Załącznik nr 5 — Streszczenie programu badań farmakoepidemiologicznych będących w toku i zakończonych
- Załącznik nr 6 — Protokoły proponowanych i już prowadzonych badań w kategoriach 1-3 wymienionych w punkcie „Tabelaryczne podsumowanie dodatkowych czynności w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania omawianego produktu leczniczego” w III części planu zarządzania ryzykiem
- Załącznik nr 7 — Kwestionariusze użyte do uzyskania konkretnych informacji uzupełniających dotyczących konkretnych zdarzeń niepożądanych
- Załącznik nr 8 — Protokoły proponowanych i aktualnie prowadzonych badań, o których mowa w części III niniejszego planu zarządzania ryzykiem
- Załącznik nr 9 — Streszczenie od niedawna dostępnych sprawozdań z badań, o których mowa w częściach III i IV niniejszego planu zarządzania ryzykiem
- Załącznik nr 10 — Szczegółowe informacje na temat proponowanych dodatkowych działań zmierzających do minimalizacji ryzyka
- Załącznik nr 11 — Projekty graficzne narzędzi wykorzystywanych w ramach dodatkowych działań zmierzających do minimalizacji ryzyka
- Załącznik nr 12 — Inne dane uzasadniające



**Załącznik nr 1 — Wersja elektroniczna planu zarządzania ryzykiem stworzona przy użyciu formularza elektronicznego (interfejsu między planem zarządzania ryzykiem a systemem EudraVigilance**

Nie dotyczy

**Załącznik nr 2 — ChPL i ulotka dla pacjenta**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Risedronate Cipla 35 mg tabletki powlekane (do przyjmowania raz na tydzień)

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 35 mg ryzedronianu sodu (w postaci dwuipółwodzianu).  
Każda tabletki powlekana zawiera laktozę bezwodną (*Lactose Anhydrous DT*) w ilości 169,33 mg.  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Jasnopomarańczowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane tabletki, gładkie po obu stronach, o średnicy  $4,20 \pm 0,30$  mm (czyli od 3,90 do 4,50 mm).

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgow. Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej, w przebiegu której doszło do złamaniaiskoenergetycznego — w celu zmniejszenia ryzyka złamań końca bliższego kości udowej (patrz punkt 5.1).

Leczenie osteoporozy u mężczyzn narażonych na zwiększone ryzyko złamań kości (patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nie ustalono dotychczas, jaki okres stosowania bisfosfonianów w leczeniu osteoporozy jest optymalny. Potrzebę dalszego stosowania omawianego produktu leczniczego należy u każdego pacjenta okresowo weryfikować, uwzględniając korzyści i potencjalne zagrożenia związane ze stosowaniem ryzedronianu sodu u danego pacjenta, szczególnie jeśli pacjent stosuje go od co najmniej 5 lat.

#### Dawkowanie

Zalecana dawka dla dorosłych to jedna tabletki o mocy 35 mg przyjmowana doustnie raz na tydzień. Tabletkę należy przyjmować w tym samym dniu tygodnia.

#### Sposób podawania

Ponieważ istotny wpływ na wchłanianie ryzedronianu sodu wywiera obecność treści pokarmowej, to aby stworzyć warunki gwarantujące wchłonięcie się wystarczającej ilości ryzedronianu sodu z przyjętej dawki produktu, pacjent powinien go przyjmować:

- Rano na czczo: co najmniej 30 minut przed zjedzeniem czegokolwiek tego dnia, wypiciem czegokolwiek tego dnia (z wyjątkiem czystej wody) i przyjęciem jakiegokolwiek innego produktu leczniczego tego dnia.

Pacjenta należy pouczyć, aby w przypadku pominięcia dawki przyjął jedną tabletkę ryzedronianu o mocy 35 mg w dniu, w którym sobie o tym przypomni. Następnie pacjent powinien powrócić do przyjmowania po jednej tabletkę w dniu tygodnia, w którym do tej pory ją przyjmował. Nie należy przyjmować dwóch tabletek jednego dnia.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności stosowania innej dawki niż u pozostałych pacjentów, gdyż nie stwierdzono żadnych istotnych różnic w biodostępności, dystrybucji ani eliminacji między osobami w podeszłym wieku (w wieku powyżej 60 lat) a osobami młodszymi.

Wykazano to również w populacji kobiet po menopauzie w okresie późnej starości, czyli w wieku od 75 lat.

#### *Zaburzenie czynności nerek.*

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie ma konieczności stosowania innej dawki niż u pozostałych pacjentów. Stosowanie ryzedronianu sodu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkty 4.3 i 5.2).

#### *Dzieci i młodzież.*

Stosowanie ryzedronianu nie jest zalecane u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 5.1).

### **Sposób podawania**

#### Podanie doustne

Tabletkę należy połknąć w całości — nie wolno jej ssać ani rozgryzać. Aby ułatwić tabletkę szybkie dotarcie do żołądka, należy ją przyjmować w pozycji wyprostowanej (siedzącej lub stojącej), popijając szklanką czystej wody (>120 ml). Przez 30 minut po przyjęciu tabletki pacjenci nie powinni przyjmować pozycji leżącej (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z niewystarczającą podażą wapnia i witaminy D w diecie należy rozważyć ich suplementację.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na ryzedronian sodu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Hipokalcemia (patrz punkt 4.4).

Ciąża i laktacja.

Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Pokarm, napoje (z wyjątkiem zwykłej wody) i produkty lecznicze zawierające wielowartościowe kationy (np. jony wapnia, magnezu, żelaza i glinu) wpływają na wchłanianie bisfosfonianów i nie należy ich przyjmować jednocześnie z ryzedronianem sodu (patrz punkt 4.5). W celu osiągnięcia pożądanej skuteczności, należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania i sposobu podawania (patrz punkt 4.2).

Skuteczność bisfosfonianów w leczeniu osteoporozy jest związana z obecnością niskiej gęstości minerału kostnego i/lub przebytego złamania osteoporotycznego.

Sam zaawansowany wiek lub obecność klinicznych czynników ryzyka złamań nie są wystarczającym powodem do rozpoczęcia leczenia osteoporozy za pomocą bisfosfonianów.

Dowody z badań klinicznych potwierdzające skuteczność bisfosfonianów, w tym ryzedronianu, w populacji osób w okresie późnej starości (w wieku powyżej 80 lat) są ograniczone (patrz punkt 5.1).

Stwierdzono związek pomiędzy stosowaniem bisfosfonianów a rozwojem zapalenia błony śluzowej przełyku, zapalenia błony śluzowej żołądka i owrzodzeń przełyku oraz owrzodzeń żołądka i dwunastnicy. W związku z tym należy zachować ostrożność:

- U pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku chorób przełyku prowadzących do spowolnienia tranzytu przełykowego lub opóźnienia opróżniania przełyku, takich jak zwężenie przełyku lub achalazja.
- U pacjentów, którzy nie mogą pozostać w pozycji pionowej przez co najmniej 30 minut po przyjęciu tabletki.
- U pacjentów z czynnymi lub niedawno przebytymi chorobami przełyku lub górnego odcinka przewodu pokarmowego (w tym u pacjentów ze stwierdzonym przełykiem Barretta).

Przepisując ten produkt leczniczy, lekarz powinien uświadomić pacjentowi, jak ważne jest ścisłe przestrzeganie zaleconego sposobu przyjmowania tabletek, a także poinformować go o zwróceniu szczególnej uwagi na wszelkie objawy mogące pochodzić z przełyku. Pacjenta należy poinstruować, aby niezwłocznie zwrócił się do lekarza, jeśli pojawią się u niego objawy podrażnienia przełyku, takie jak dysfagia, ból przy przełykaniu, ból zamostkowy, zgaga lub jej nasilenie.

Nietypowe złamania kości udowej

W przypadku stosowania bisfosfonianów, głównie u pacjentów długotrwale przyjmujących bisfosfoniany z powodu osteoporozy, opisywano przypadki nietypowych złamań kości udowej — złamań podkrętarzowych kości udowej i złamań trzonu kości udowej. Złamania te mają charakter złamań poprzecznych lub skośnych krótkich i może do nich dochodzić w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej — od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed dokonaniem (pełnym) złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamania z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. U pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej należy — w zależności od wyniku zindywidualizowanej oceny bilansu korzyści i zagrożeń — rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu zakończenia diagnostyki.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien zostać poddany diagnostyce w kierunku niecałkowitego złamania kości udowej. Hipokalcemię należy wyrównać przed rozpoczęciem leczenia ryzedronianem sodu. Inne zaburzenia metabolizmu kostnego i składników mineralnych (np. zaburzenia czynności przytarczyc, hipowitaminozę D) należy natomiast leczyć w początkowym okresie stosowania ryzedronianu sodu.

Martwicę kości szczęki lub żuchwy, związaną zwykle z ekstrakcją zęba i/lub miejscowym zakażeniem (w tym zapaleniem kości i szpiku kostnego), obserwowano u pacjentów z nowotworami, których leczono w schemacie obejmującym przede wszystkim podawane dożylnie bisfosfoniany. Wielu z tych pacjentów poddawanych było również chemioterapii i leczeniu kortykosteroidami. Martwicę kości szczęki lub żuchwy obserwowano także u pacjentów z osteoporozą otrzymujących bisfosfoniany w postaci doustnej.

U pacjentów z czynnikami ryzyka (np. nowotwory złośliwe, chemioterapia, radioterapia, leczenie kortykosteroidami, niski poziom higieny jamy ustnej) należy przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami rozważyć przeprowadzenie badania stomatologicznego i wykonanie odpowiednich zabiegów z zakresu stomatologii zapobiegawczej.

W trakcie leczenia chorzy ci powinni w miarę możliwości unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. U pacjentów, u których podczas leczenia bisfosfonianami występuje dochodzi do martwicy kości szczęki lub żuchwy, jakikolwiek zabieg z zakresu chirurgii szczękowej może spowodować nasilenie tego stanu. Brak jest dostępnych danych, które mogłyby sugerować, czy przerwanie leczenia bisfosfonianami u pacjentów wymagających zabiegów stomatologicznych zmniejsza ryzyko martwicy kości szczęki lub żuchwy.

Przy ustalaniu planu postępowania u danego pacjenta lekarz powinien kierować się zasadami rozumowania klinicznego i wynikiem oceny bilansu indywidualnych korzyści i zagrożeń.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującymi zaburzeniami dziedzicznymi w postaci nietolerancji galaktozy, niedoboru laktazy typu Lapp lub zespołu złego wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji, jednakże w trakcie badań klinicznych nie odnotowano klinicznie istotnych interakcji z innymi produktami medycznymi. W badaniach III fazy dotyczących stosowania ryzedronianu sodu raz dziennie w osteoporozie 33% chorych zgłaszało stosowanie kwasu acetylosalicylowego, a 45% — stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). W badaniu III fazy dotyczącym stosowania ryzedronianu sodu raz w tygodniu u kobiet po menopauzie stosowanie kwasu acetylosalicylowego zgłaszało 57% pacjentek, a stosowanie NLPZ — 40%. Wśród osób stosujących regularnie (co najmniej 3 dni w tygodniu) kwas acetylosalicylowy lub NLPZ częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących górnego odcinka przewodu pokarmowego była w przypadku osób leczonych ryzedronianem sodu i osób z grupy kontrolnej zbliżona.

Ryzedronian sodu może być stosowany równolegle z suplementacją estrogenów, jeśli lekarz uzna takie postępowanie za uzasadnione.

Jednoczesne przyjmowanie produktów leczniczych zawierających wielowartościowe kationy (np. jony wapnia, magnezu, żelaza i glinu) zaburza wchłanianie ryzedronianu sodu (patrz punkt 4.4).

Ryzedronian sodu nie podlega metabolizmowi po dostaniu się do krążenia ogólnego, nie indukuje enzymów cytochromu P450 i charakteryzuje się niskim stopniem wiązania z białkami osocza.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### **Ciąża**

Dane dotyczące stosowania ryzedronianu sodu u kobiet w ciąży są ograniczone. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie jest znane potencjalne

ryzyko dla ludzi. Stosowanie ryzedronianu sodu u kobiet w ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia.

#### Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wskazują, że niewielkie ilości ryzedronianu sodu przenikają do mleka matki. Stosowanie ryzedronianu sodu u kobiet w ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ryzedronian sodu nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8. Działania niepożądane

Ryzedronian sodu badano w badaniach klinicznych fazy III obejmujących 15 000 pacjentów. Większość działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych cechowało się małym lub umiarkowanym nasileniem i zwykle nie powodowało konieczności przerwania leczenia.

Poniżej wymieniono zdarzenia niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych III fazy przeprowadzonych z udziałem kobiet po menopauzie z osteoporozą otrzymujących przez maksymalnie 36 miesięcy ryzedronian w dawce 5 mg/dobę (n = 5020) albo placebo (n = 5048), w przypadku których to zdarzeń stwierdzono możliwy lub prawdopodobny związek przyczynowy ze stosowaniem ryzedronianu sodu (w nawiasach podano częstość występowania danego zdarzenia w grupie leczonej ryzedronianem sodu i w grupie placebo):

bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

##### *Zaburzenia układu nerwowego:*

Często: ból głowy (1,8% vs. 1,4%)

##### *Zaburzenia oka:*

Niezbyt często: zapalenie tęczówki\*

##### *Zaburzenia żołądka i jelit:*

Często: zaparcia (5,0% vs. 4,8%), dyspepsja (4,5% vs. 4,1%), nudności (4,3% vs. 4,0%), ból brzucha (3,5% vs. 3,3%), biegunka (3,0% vs. 2,7%)

Niezbyt często: zapalenie błony śluzowej żołądka (0,9% vs. 0,7%), zapalenie błony śluzowej przełyku (0,9% vs. 0,9%), dysfagia (0,4% vs. 0,2%), zapalenie błony śluzowej dwunastnicy (0,2% vs. 0,1%), owrzodzenia przełyku (0,2% vs. 0,2%)

Rzadko: zapalenie języka ( $< 0,1\%$  vs.  $0,1\%$ ), zwężenie przełyku ( $< 0,1\%$  vs.  $0,0\%$ )

##### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:*

Często: ból mięśni i kości (2,1% vs. 1,9%)

##### *Badania diagnostyczne:*

Rzadko: nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby\*

\*) W badaniach III fazy dotyczących osteoporozy — częstość nieistotna. Częstość występowania ustalono w oparciu o stwierdzone we wcześniejszych badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane,

wyniki badań laboratoryjnych oraz przypadki ponownego włączenia leku po wcześniejszym wystąpieniu zdarzenia niepożądanego.

W rocznym, wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby porównującym ryzedronian sodu w dawce 5 mg/dobę (n= 480) z ryzedronianem sodu w dawce 35 mg/tydzień (n=485) u kobiet w okresie pomenopauzalnym z osteoporozą ogólne profile bezpieczeństwa i tolerancji były podobne. Stwierdzono wymienione poniżej dodatkowe zdarzenia niepożądane, w przypadku których badacze stwierdzili możliwy lub prawdopodobny związek przyczynowy ze stosowanym lekiem (częstość występowania w grupie stosującej dawkę 35 mg raz w tygodniu większa niż w grupie stosującej dawkę 5 mg raz na dobę): zaburzenia żołądka i jelit (1,6% vs. 1,0%) i dolegliwości bólowe (1,2% vs. 0,8%).

W dwuletnim badaniu dotyczącym mężczyzn z osteoporozą ogólne profile bezpieczeństwa i tolerancji były podobne pomiędzy grupą otrzymującą substancję czynną i grupą otrzymującą placebo. Działania niepożądane były podobne do obserwowanych wcześniej u kobiet.

*Wyniki badań laboratoryjnych:* u niektórych pacjentów obserwowano we wczesnym okresie leczenia przemijający, bezobjawowy i łagodny spadek stężenia wapnia i fosforanów w surowicy.

*Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane (rzadko):* nietypowe podkrętarzowe złamania kości udowej lub nietypowe złamania trzonu kości udowej (działanie niepożądane wspólne dla wszystkich bisfosfonianów)

Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane (częstość nieznana):

*Zaburzenia oka:*

zapalenie tęczówki lub błony naczyniowej

*Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:*

martwica kości szczęki lub żuchwy

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*

reakcje nadwrażliwości i reakcje skórne, w tym obrzęk naczynioruchowy, uogólnioną wysypkę, pokrzywkę i powstawanie pęcherzy, niektóre ciężkie, w tym pojedyncze przypadku zespołu Stevensa-Johnsona, toksyczno-rozplywnej martwicy naskórka oraz leukocytoklastycznego zapalenia naczyń. wypadanie włosów

*Zaburzenia układu immunologicznego:*

reakcja anafilaktyczna

*Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:*

ciężkie zaburzenia czynności wątroby: w większości zgłoszonych przypadków poważnych zaburzeń czynności wątroby pacjenci przyjmowali także inne produkty lecznicze mogące wywoływać zaburzenia wątroby.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.



## 4.9 Przedawkowanie

Brak dostępnych informacji na temat leczenia przedawkowania ryzedronianu sodu.

W przypadku znacznego przedawkowania można oczekiwać spadku stężenia wapnia w surowicy krwi. U niektórych pacjentów mogą także wystąpić przedmiotowe i podmiotowe objawy hipokalcemii.

W celu związania ryzedronianu i ograniczenia wchłaniania ryzedronianu sodu należy pacjentowi podać mleko lub leki neutralizujące kwas żołądkowy zawierające magnez, wapń lub glin. W przypadkach znacznego przedawkowania należy rozważyć płukanie żołądka w celu usunięcia niewchłoniętego ryzedronianu sodu.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki wpływające na mineralizację kości. Bisfosfoniany

Kod ATC: M05 BA07.

#### *Mechanizm działania*

Ryzedronian sodu to pirydynylobisfosfonian, który wiąże się z hydroksyapatytem kości i hamuje resorpcję tkanki kostnej pośredniczoną przez osteoklasty. Obrót kostny obniża się, natomiast aktywność osteoblastów i mineralizacja tkanki kostnej pozostają bez zmian.

#### *Działanie farmakodynamiczne*

W badaniach przedklinicznych ryzedronian sodu wykazywał silne działanie hamujące osteoklasty i właściwości przeciwersorpcyjne oraz w sposób zależny od dawki powodował zwiększenie masy kostnej oraz biomechanicznej wytrzymałości kości. Działanie ryzedronianu zostało potwierdzone w badaniach farmakodynamicznych i klinicznych poprzez pomiar biochemicznych markerów obrotu kostnego. W badaniach z udziałem kobiet po menopauzie w obniżanie wartości biochemicznych markerów obrotu kostnego rozpoczynało się w ciągu miesiąca, przy czym najniższe wartości markery te osiągały po 3 do 6 miesiącach. Stopień obniżenia wartości markerów biochemicznych obrotu kostnego po upływie 12 miesięcy stosowania ryzedronianu w dawce 35 mg raz na tydzień i w dawce 5 mg na dobę był podobny. W badaniach z udziałem mężczyzn z osteoporozą obniżenie wartości biochemicznych markerów obrotu kostnego występowało najwcześniej po 3 miesiącach i po 24 miesiącach było nadal obecne.

#### *Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*

##### *Leczenie i profilaktyka osteoporozy pomenopauzalnej:*

Z osteoporozą pomenopauzalną związanych jest wiele czynników ryzyka, w tym niska masa kości, niska gęstość minerału kostnego, wczesna menopauza, palenie tytoniu w wywiadzie oraz osteoporoza w rodzinie. Klinicznymi konsekwencjami osteoporozy są złamania. Ryzyko złamań wzrasta wraz z liczbą czynników ryzyka.

Na podstawie wpływu na średnią zmianę BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa w rocznym, wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u kobiet w okresie pomenopauzalnym z osteoporozą wykazano, że ryzedronian podawany w dawce 35 mg/tydzień (n=485) był równorzędny z ryzedronianem w dawce 5 mg/dobę (n=480).

W programie badań klinicznych dotyczącym stosowania ryzedronianu sodu raz w na dobę oceniano jego wpływ na ryzyko złamań końca bliższego kości udowej i kręgow u kobiet w okresie wczesnej i późnej menopauzy ze złamaniami lub bez złamań kości. Badano dawki dobowe 2,5 mg i 5 mg, a wszystkie grupy, w tym grupa kontrolna, otrzymywały wapń i witaminę D (jeśli wyjściowe stężenia tych substancji były niskie). Stosując analizę „czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia danego typu” oszacowano ryzyko bezwzględne i względne nowych złamań kręgow i końca bliższego kości udowej.

- Do dwóch badań z kontrolą placebo (n=3661) włączono kobiety w okresie pomenopauzalnym w wieku poniżej 85 lat z obecnymi wyjściowo złamaniami kręgow. Stwierdzono, że ryzedronian sodu w dawce 5 mg raz na dobę podawany przez 3 lata doprowadził do obniżenia ryzyka nowych złamań kręgow względem ryzyka stwierdzanego w grupie kontrolnej. U kobiet z co najmniej 2 lub co najmniej 1 złamaniem kręgu względne zmniejszenie ryzyka wyniosło odpowiednio 49% i 41% (częstość występowania nowych złamań w przypadku stosowania ryzedronianu sodu odpowiednio 18,1% i 11,3%, a w przypadku stosowania placebo — odpowiednio 29,0% i 16,3%). Powyższy efekt leczenia pojawił się już pod koniec pierwszego roku stosowania ryzedronianu sodu. Korzystne efekty wykazano też u kobiet, u których wyjściowo stwierdzano złamania mnogie. Stosowanie ryzedronianu sodu w dawce 5 mg raz na dobę prowadziło też do mniejszego niż w przypadku grupy kontrolnej rocznego obniżenia wzrostu.
- Do dwóch innych badań klinicznych kontrolowanych placebo włączono kobiety po menopauzie w wieku powyżej 70 lat z obecnymi wyjściowo złamaniami kręgow lub bez złamań. Do badania włączano kobiety w wieku od 70 do 79 lat z wartością wskaźnika BMD T-score szyjki kości udowej poniżej -3 SD (-2,5 SD przy korzystaniu z wartości referencyjnych pochodzących z badania NHANES III) oraz co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka. Kobiety w wieku od 80 lat mogły być włączane do badania na podstawie obecności co najmniej jednego pozaszkieletowego czynnika ryzyka złamania końca bliższego kości udowej albo obniżonej gęstości minerału kostnego na poziomie szyjki kości udowej. Statystycznie znamiennej różnicę w skuteczności między ryzedronianem a placebo udało się wykazać dopiero wówczas, gdy grupę stosującą ryzedronian w dawce 2,5 mg połączono z grupą stosującą dawkę 5 mg. Przedstawione poniżej wyniki uzyskano w oparciu o przeprowadzoną *a posteriori* analizę w podgrupach wyróżnionych ze względu na zastosowane postępowanie kliniczne oraz obowiązujące wówczas definicje osteoporozy:
  - W podgrupie pacjentek z wartością wskaźnika BMD T-score szyjki kości udowej poniżej -2,5 SD (wg kryteriów NHANES III) i co najmniej jednym złamaniem kręgow wyjściowo ryzedronianu sodu podawany przez 3 lata doprowadził do obniżenia ryzyka złamań końca bliższego kości udowej o 46% relatywnie do grupy kontrolnej (częstość występowania złamań końca bliższego kości udowej wyniosła dla grupy powstałej z połączenia grupy otrzymującej dawkę 2,5 mg z grupą stosującą dawkę 5 mg 3,8%, a dla grupy placebo — 7,4%).
  - Z danych wynika, że w grupie kobiet w okresie późnej starości (w wieku powyżej 80 lat) ochrona przed złamaniami może być jednak mniejsza niż wynikałoby to z powyższych danych. Może to wynikać z rosnącego z wiekiem się znaczenia pozaszkieletowych czynników ryzyka złamania końca bliższego kości udowej. W badaniach tych dane analizowane jako poboczny punkt końcowy ujawniły obniżenie się ryzyka nowych złamań kręgow u pacjentek z niskimi wartościami BMD szyjki kości udowej bez złamania kręgu oraz u pacjentek z niskimi wartościami BMD szyjki kości udowej ze złamaniem kręgu lub bez złamania kręgu.

- W wyniku stosowania ryzedronianu sodu w dawce 5 mg raz na dobę przez 3 lata stwierdzono zwiększenie, względem grupy kontrolnej, wartości BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjce kości udowej, krętarzu i nadgarstku oraz utrzymanie się na tym samym poziomie w połowie długości trzonu kości promieniowej.
- W okresie rocznej obserwacji bez leczenia, którą przeprowadzono po zakończeniu wspomnianych 3 lat leczenia ryzedronianem sodu w dawce 5 mg raz na dobę doszło do szybkiego odwrócenia hamującego wpływu ryzedronianu sodu na tempo obrotu kostnego.
- Badania histopatologiczne wycinków kości od kobiet po menopauzie leczonych ryzedronianem sodu w dawce 5 mg raz na dobę przez okres od 2 do 3 lat wykazały spodziewany umiarkowany spadek obrotu kostnego. Tkanka kostna powstająca podczas leczenia ryzedronianem sodu cechowała się prawidłową strukturą blaszkową i prawidłowym zmineralizowaniem. Dane te, w kontekście stwierdzenia spadku częstości występowania złamań osteoporotycznych w obrębie kręgosłupa u kobiet z osteoporozą, wydają się wskazywać na niewystępowanie żadnego szkodliwego wpływu leku na jakość tkanki kostnej.
- Wyniki badań endoskopowych wykonywanych u szeregu pacjentek z różnymi umiarkowanymi lub nasilonymi dolegliwościami żołądkowo-jelitowymi, wśród których były zarówno pacjentki stosujące ryzedronian sodu, jak i pacjentki z grupy kontrolnej, wykazały niewystępowanie związanych ze stosowanym leczeniem owrzodzeń żołądka, dwunastnicy ani przełyku w żadnej z grup, choć u pacjentek stosujących ryzedronian sodu stwierdzano niezbyt często zapalenie błony śluzowej dwunastnicy.

#### *Leczenie osteoporozy u mężczyzn*

W dwuletnim badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem 284 mężczyzn z osteoporozą (zakres wieku od 36 do 84 lat) wykazano skuteczność stosowania ryzedronianu sodu w dawce 35 mg raz w tygodniu (n = 191). Wszyscy pacjenci otrzymywali suplementy wapnia i witaminy D.

Wzrost BMD obserwowano już po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia ryzedronianem sodu. W wyniku stosowania ryzedronianu sodu w dawce 35 mg raz w tygodniu, po 2 latach stwierdzono średnio wzrost, w porównaniu z placebo, wartości BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szyjce kości udowej, krętarzu i całym biodrze promieniowej. W stosunku do placebo BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa, szyjki kości udowej, krętarza oraz całego biodra. W badaniu tym nie wykazano skuteczności przeciwlamaniowej.

Wpływ ryzedronianu sodu na kości (zwiększenie BMD i zmniejszenie BTM) jest u mężczyzn i kobiet podobny.

#### *Dzieci i młodzież.*

Bezpieczeństwo i skuteczność ryzedronianu sodu analizowano w trzyletnim badaniu (rocznym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych z kontrolą placebo, po którym nastąpiły 2 lata leczenia metodą otwartą) dotyczącym dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 16 lat z łagodną i umiarkowaną postacią wrodzonej łamliwości kości. W tym badaniu pacjenci o masie ciała 10–30 kg przyjmowali ryzedronian w dawce 2,5 mg/dobę, a pacjenci o masie ciała powyżej 30 kg przyjmowali ryzedronian w dawce 5 mg/dobę.

Po zakończeniu rocznej randomizowanej fazy prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo wykazano istotny statystycznie wzrost gęstości minerału kostnego w lędźwiowym odcinku kręgosłupa w grupie przyjmującej ryzedronian w porównaniu do grupy otrzymującej placebo; jednakże w grupie otrzymującej ryzedronian w porównaniu do grupy otrzymującej placebo zaobserwowano co najmniej 1 nowe złamanie kręgu potwierdzone w badaniu morfometrycznym (RTG). W ciągu rocznego okresu prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby odsetek pacjentów, u których wystąpiły złamania kliniczne, wyniósł 30,9% w grupie przyjmującej ryzedronian i 49,0% w grupie przyjmującej placebo. W

okresie prowadzonym metodą otwartą, kiedy wszyscy pacjenci przyjmowali ryzedronian (od 12. do 36. miesiąca badania), kliniczne złamanie stwierdzono u 65,3% pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grupy przyjmującej placebo i 52,9% pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grupy otrzymującej ryzedronian. Ogólnie wyniki nie uzasadniają stosowania ryzedronianu sodu u dzieci i młodzieży z łagodną i umiarkowaną postacią wrodzonej łamliwości kości.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

*Wchłanianie:* Wchłanianie po podaniu dawki doustnej zachodzi względnie szybko ( $t_{max}$  ok. 1 h) i nie wykazuje zależności od dawki w zakresach dawek, które przebadano (badanie po podaniu jednorazowym — 2,5 mg do 30 mg; badania z zastosowaniem dawek wielokrotnych — 2,5 mg do 5 mg przy podawaniu raz na dobę i do 50 mg przy podawaniu raz na tydzień). Średnia biodostępność tabletki po podaniu doustnym wynosi 0,63% i uległa zmniejszeniu, kiedy ryzedronian sodu podawany jest z pokarmem. Biodostępność u mężczyzn i kobiet jest zbliżona.

*Dystrybucja:* średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym u ludzi wynosi 6,3 l/kg. Stopień wiązania z białkami osocza wynosi około 24%.

*Metabolizm:* brak dowodów na to, że ryzedronian sodu jest metabolizowany po wniknięciu do krążenia ogólnego.

*Eliminacja:* około połowa wchłoniętej dawki jest wydalana z moczem w ciągu 24 godzin, a 85% dawki dożyłnej obserwowano w moczu po 28 dniach. Średni klirens nerkowy wynosi 105 ml/min, a średni klirens całkowity — 122 ml/min, przy czym różnica ta najprawdopodobniej wynika z adsorpcji ryzedronianu przez tkankę kostną. Klirens nerkowy ryzedronianu nie wykazuje zależności od stężenia, a między klirensiem nerkowym ryzedronianu a klirensiem kreatyniny stwierdza się zależność liniową. Niewchłonięta część ryzedronianu sodu z tabletki ulega eliminacji w postaci niezmienionej z kałem. Po podaniu doustnym przebieg krzywej obrazującej zmianę stężenia w miarę upływu czasu ujawnia trzy fazy eliminacji z półokresem eliminacji w fazie końcowej wynoszącym 480 godzin.

Szczególne populacje pacjentów

*Pacjenci w podeszłym wieku:* nie ma konieczności stosowania innej dawki niż u pozostałych pacjentów.

*Pacjenci przyjmujący kwas acetylosalicylowy/NLPZ:* wśród osób stosujących regularnie (co najmniej 3 dni w tygodniu) kwas acetylosalicylowy lub NLPZ częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących górnego odcinka przewodu pokarmowego była w przypadku osób leczonych ryzedronianem sodu i osób z grupy kontrolnej zbliżona.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych na szczurach i psach zaobserwowano zależny od dawki toksyczny wpływ ryzedronianu sodu na wątrobę, głównie w postaci wzrostu aktywności enzymów wraz ze zmianami histologicznymi u szczurów. Nie jest znane kliniczne znaczenie tych obserwacji. Toksyczny wpływ na jądra stwierdzano u szczurów i psów jedynie przy poziomie ekspozycji przekraczającym maksymalną ekspozycję u ludzi przy podawaniu ryzedronianu sodu w celach leczniczych. U gryzoni obserwowano często związane z dawką przypadki podrażnienia górnych dróg oddechowych. Podobne efekty obserwowano w przypadku innych bisfosfonianów. W dłuższej trwających badaniach na gryzoniach stwierdzano też szkodliwy wpływ na dolne drogi oddechowe, choć nie wiadomo, jakie jest znaczenie kliniczne tych obserwacji. W badaniach nad toksycznym wpływem na reprodukcję przy poziomie ekspozycji zbliżonym do ekspozycji klinicznej, u płodów samic otrzymujących ryzedronian stwierdzano

zaburzenia kostnienia w mostku i/lub kościach czaszki, a u ciężarnych samic, którym pozwolono rodzić — hipokalcemię i zwiększoną śmiertelność. Nie stwierdzono żadnych cech teratogenezy przy ekspozycji na poziomie 3,2 mg/kg/dobę u szczurów i na poziomie 10 mg/kg/dobę u królików, choć dane te dotyczą jedynie niewielkiej liczby królików. Toksyczny wpływ na samice uniemożliwił przeprowadzenie badań przy wyższych dawkach. Badania dotyczące genotoksyczności i działania rakotwórczego nie wykazały szczególnych zagrożeń dla ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Rdzeń tabletki:*

Laktoza bezwodna

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Kroskarmeloza sodowa

Stearynian magnezu (E 470 b)

*Otoczka:*

Hypromeloza (E464)

Dwutlenek tytanu (E171)

Makrogol (E1521)

Tlenek żelaza żółty (E172)

Tlenek żelaza czerwony (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Nie można jeszcze ustalić okresu ważności.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie można jeszcze ustalić specjalnych środków ostrożności podczas przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/aluminium

Wielkości opakowań: 4 lub 12 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Cipla Europe NV  
Uitbreidingstraat 84,  
2600 Antwerp (Berchem), Belgia

**Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:**

<Do uzupełnienia na szczeblu krajowym>

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika****Risedronate Cipla 35 mg tabletki powlekane (do przyjmowania raz na tydzień)**

Ryzedronian sodu

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Risedronate Cipla i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Risedronate Cipla
3. Jak stosować lek Risedronate Cipla
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Risedronate Cipla
6. Zawartość opakowania i inne informacje

**1. Co to jest lek Risedronate Cipla i w jakim celu się go stosuje****Co to jest lek Risedronate Cipla**

Ryzedronian sodu należy do grupy leków niehormonalnych zwanych bisfosfonianami, które stosowane są w leczeniu chorób kości. Oddziałuje on bezpośrednio na kości, wzmacniając je i zmniejszając przez to prawdopodobieństwo ich złamania.

Tkanka kostna to tkanka żywa. Stara tkanka kostna jest stale usuwana ze kości i zastępowana nową tkanką kostną.

Osteoporoza pomenopauzalna to schorzenie rozwijające się u kobiet po menopauzie, w wyniku którego kości stają się coraz mniej wytrzymałe, bardziej kruche i bardziej podatne na złamania po upadku lub nadmiernym obciążeniu.

Osteoporoza może także pojawić się u mężczyzn z wielu przyczyn, w tym w wyniku starzenia się i/lub niskiego stężenia męskiego hormonu, testosteronu.

Kręgosłup, staw biodrowy i nadgarstek są najbardziej narażone na złamania, niemniej jednak złamać może się każda kość w organizmie. Złamania związane z osteoporozą mogą także powodować ból pleców, utratę masy ciała i zgarbienie. U wielu pacjentów z osteoporozą nie ma żadnych objawów i mogą oni nawet nie wiedzieć, że są chorzy.

**W jakim celu stosowany jest lek Risedronate Cipla**

Ryzedronian sodu jest stosowany w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie i w ten sposób redukuje ryzyko złamań kręgosłupa i kości udowej w okolicy stawu biodrowego.

Jest on stosowany w leczeniu osteoporozy u mężczyzn narażonych na zwiększone ryzyko złamań kości.

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Risedronate Cipla

### Kiedy nie stosować leku Risedronate Cipla

- Jeśli pacjent ma uczulenie na ryzedronian sodu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli u pacjenta zdiagnozowano stan nazywany hipokalcemią (niski poziom wapnia we krwi).
- Jeśli pacjentka może być w ciąży, jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę.
- Jeśli pacjentka karmi piersią.
- Jeśli pacjent ma poważnie chore nerki.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Risedronate Cipla należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

- Jeśli pacjent nie jest w stanie pozostawać w pozycji pionowej (siedzącej albo stojącej) przez co najmniej 30 minut.
- Jeśli u pacjenta występują zaburzenia metabolizmu kostnego i składników mineralnych (np. niedobór witaminy D, zaburzenia czynności przytarczyc) mogące prowadzić do obniżenia poziomu wapnia we krwi.
- Jeśli u pacjenta występowały w przeszłości problemy z przełykiem. Na przykład jeśli występował u pacjenta w przeszłości ból podczas przełykania lub trudności w przełykaniu pokarmu lub jeśli lekarz stwierdził u pacjenta w **przeszłości** przełyk Barretta (schorzenie związane ze zmianami chorobowymi w komórkach wyścielających dolną część przełyku).
- Jeśli lekarz stwierdził u pacjenta nietolerancję pewnych cukrów (np. laktozy).
- Jeśli u pacjenta występował ból lub obrzęk dziąseł lub szczęki, drętwienie szczęki, uczucie ciężkości w szczęcie lub wypadnięcie zęba.
- Jeśli pacjent jest w trakcie leczenia stomatologicznego albo ma mieć wykonywany zabieg z zakresu chirurgii szczękowej, powinien wówczas poinformować stomatologa o przyjmowaniu ryzedronianu sodu.

Jeśli pacjenta dotyczy którakolwiek z wymienionych powyżej sytuacji, przed zastosowaniem tego leku należy omówić to z lekarzem.

### Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Risedronate Cipla u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

### Lek Risedronate Cipla a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent zamierza przyjmować.

Leki zawierające którykolwiek z wymienionych poniżej składników mineralnych osłabiają działanie ryzedronianu sodu, jeśli są równocześnie z nim przyjmowane:

- wapń
- magnez
- glin
- żelazo

Leki te należy przyjmować nie wcześniej niż po upływie 30 minut od przyjęcia ryzedronianu sodu.



Ryzedronian sodu może być stosowany równolegle z suplementacją estrogenów (u kobiet).

### **Lek Risedronate Cipla z jedzeniem i piciem**

Jest bardzo ważne, aby **nie** przyjmować leku Risedronate Cipla z jedzeniem lub piciem (innym niż czysta woda). Jest szczególnie ważne, aby nie przyjmować niniejszego leku jednocześnie z produktami mlecznymi (np. mlekiem), ponieważ zawierają one wapń (patrz punkt 2 „Lek Risedronate Cipla a inne leki”).

Przez co najmniej 30 minut od przyjęcia leku Risedronate Cipla **nie należy** niczego jeść ani pić (z wyjątkiem wody) i nie należy przyjmować jakichkolwiek leków.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, nie należy przyjmować leku Risedronate Cipla (patrz punkt 2 „Kiedy nie stosować leku Risedronate Cipla”).

Potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem ryzedronianu sodu dwuipółwodnego (substancji czynnej leku Risedronate Cipla) u kobiet w ciąży jest nieznane.

Leku Risedronate Cipla nie należy stosować w okresie karmienia piersią (patrz punkt 2 „Kiedy nie stosować leku Risedronate Cipla”).

U kobiet ryzedronian sodu należy stosować wyłącznie po menopauzie.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Nie jest znany wpływ ryzedronianu sodu na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

### **Lek Risedronate Cipla zawiera laktozę**

Ten lek zawiera niewielkie ilości laktozy. Jeśli u pacjenta stwierdzono wcześniej nietolerancję niektórych cukrów, przed zastosowaniem tego leku należy omówić to z lekarzem.

## **3. Jak stosować lek Risedronate Cipla**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Risedronate Cipla to jedna tabletką raz w tygodniu.

Należy wybrać najdogodniejszy dzień tygodnia. Co tydzień, w wybranym dniu należy przyjmować jedną tabletkę leku Risedronate Cipla.

Na pudełku nadrukowane są specjalne kwadraciki/pola. Należy zaznaczyć dzień tygodnia wybrany do przyjmowania leku Risedronate Cipla. Należy też wpisać daty przyszłych dawek.

### **Kiedy przyjmować lek Risedronate Cipla**

Lek Risedronate Cipla należy przyjmować co najmniej 30 minut przed zjedzeniem czegokolwiek tego dnia, wypiciem czegokolwiek tego dnia (z wyjątkiem czystej wody) i przyjęciem jakiegokolwiek innego leku tego dnia.

**Jak przyjmować lek Risedronate Cipla**

- Tabletkę należy przyjąć w pozycji pionowej (siedzącej lub stojącej). Pozwala to zapobiec wystąpieniu zgagi.
- Tabletkę należy połknąć, popijając co najmniej szklanką (120 ml) czystej wody. Jest bardzo ważne, aby **nie** przyjmować leku Risedronate Cipla z jedzeniem lub pić (innym niż czysta woda), aby lek mógł działać prawidłowo.
- Tabletkę należy połykać w całości. Tabletek nie należy ssać ani rozgryzać.
- Przez 30 minut po przyjęciu tabletki pacjenci nie powinni przyjmować pozycji leżącej.

Lekarz poinformuje pacjenta, czy konieczne jest przyjmowanie dodatkowego wapnia i witaminy D. Może to być konieczne, jeśli podaż w diecie jest niewystarczająca.

**Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Nie zaleca się stosowania leku Risedronate Cipla u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

**Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Risedronate Cipla**

Jeśli pacjent lub inna osoba przypadkowo przyjmie większą liczbę tabletek, należy wypić pełną szklankę mleka i poszukać pomocy lekarskiej. Przedawkowanie powoduje spadek poziomu wapnia w organizmie, do którego objawów należą nagle, bolesne, mimowolne skurcze, obejmujące zwykle mięśnie brzucha.

**Pominięcie zastosowania leku Risedronate Cipla**

Jeśli pacjent zapomni przyjąć tabletkę, powinien ją przyjąć w dniu, w którym sobie o tym przypomniał. Następnie pacjent powinien powrócić do przyjmowania po jednej tabletki w dniu tygodnia, w którym do tej pory ją przyjmował.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

**Przerwanie stosowania leku Risedronate Cipla**

Leczenie osteoporozy jest zwykle długotrwałe. Przed przerwaniem stosowania leku należy skonsultować się z lekarzem. Przerwanie leczenia doprowadzi do ustąpienia korzystnego wpływu terapii i może ponownie dojść do utraty wytrzymałości kości.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

**4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W razie wystąpienia któregokolwiek z niżej wymienionych objawów należy **niewłocznie przerwać stosowanie leku Risedronate Cipla i skontaktować się z lekarzem:**

Objawy **ciężkiej reakcji alergicznej**, np.:

- obrzęk twarzy, ust, języka, gardła i/lub szyi (częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych);
- trudności w przełykaniu (częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych);
- trudności w oddychaniu (częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych);

- pokrzywka, wysypka (częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Ciężkie reakcje skórne, np.:**

- pęcherze na skórze, w jamie ustnej, oczach i innych wilgotnych powierzchniach (genitalia) (zespół Stevensa-Johnsona) (częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych);
- wyczuwalne czerwone plamy na skórze (leukocytoklastyczne zapalenie naczyń) (częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych);
- czerwona wysypka w wielu rejonach ciała i/lub złuszczenie zewnętrznej warstwy skóry (toksyczno-rozplywna martwica naskórka) (częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Należy niezwłocznie poinformować lekarza**, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z niżej wymienionych działań niepożądanych:

- Zapalenie zabarwionej części oka (tęczówka) (bolesne zaczerwienienie z potencjalnymi zaburzeniami widzenia), przebiegające zwykle z bólem, zaczerwienieniem i nadwrażliwością na światło (niezbyt często: występują nie częściej niż u 1 na 100 osób)
- Martwica kości szczęki lub żuchwy, ciężka choroba kości dotycząca szczęki lub żuchwy związana z opóźnionym gojeniem i infekcją, występująca często po ekstrakcji zęba (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”) (częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych); zapalenie lub wrzody przełyku z objawami, np. ból przy przełykaniu, trudności w przełykaniu, ból w klatce piersiowej lub zgaga bądź jej nasilenie, zapalenie lub wrzody żołądka i dwunastnicy (części jelita stykającej się bezpośrednio z żołądkiem). (niezbyt częste działania niepożądane: występują nie częściej niż u 1 na 100 osób)

Inne działania niepożądane są zwykle łagodne i nie prowadzą do odstawienia leku przez pacjentów:

**Często (występują nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):**

- Zaparcia (zatwardzenie), nudności (mdłości), niestrawność, ból brzucha, kurczowe bóle brzucha lub dyskomfort w obrębie brzucha, wzdęcia, biegunka
- Ból kości, mięśni lub stawów
- Ból głowy

**Rzadko (występują nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentów):**

- Donoszono o przypadkach nieprawidłowych wyników prób wątrobowych, które można stwierdzić wyłącznie na podstawie badania krwi.
- Rzadko może występować nietypowe złamanie kości udowej, szczególnie u pacjentów leczonych długotrwale z powodu osteoporozy. W razie wystąpienia bólu, osłabienia lub dyskomfortu w udzie, stawie biodrowym lub pachwinie należy skontaktować się z lekarzem, ponieważ może być to wczesny objaw złamania kości udowej.

**Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):**

- Stan zapalny w gałce ocznej

**Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane (częstość nieznana):**

- Wypadanie włosów

- Zaburzenia czynności wątroby, czasem ciężkie
- Zapalenie drobnych naczyń krwionośnych
- W rzadkich przypadkach na początku leczenia może wystąpić spadek poziomu wapnia i fosforanów we krwi. Zmiany te są zazwyczaj niewielkie i bezobjawowe.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V\*.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Risedronate Cipla**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Risedronate Cipla**

- Substancją czynną leku jest ryzedronian sodowy dwuipółwodny.
- Każda tabletką powlekana zawiera 35 mg ryzedronianu sodu (w postaci dwuipółwodzianu).
- Pozostałe składniki to:
  - o Rdzeń tabletki: laktoza bezwodna, celuloza mikrokrystaliczna (E460), kroskarmeloza sodowa, stearynian magnezu (E 470 b).
  - o Otoczka: hypromeloza (E464), dwutlenek tytanu (E171), makrogol, żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172).

### **Jak wygląda lek Risedronate Cipla i co zawiera opakowanie**

Jasnopomarańczowe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, gładkie po obu stronach.

Dostępne w blisterach PVC/aluminium zawierających 4 lub 12 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

**Podmiot odpowiedzialny**

Cipla Europe NV  
Uitbreidingstraat 84,  
2600 Antwerp (Berchem), Belgia

**Wytwórca**

S&D Pharma CZ,  
spol. s r.o, Theodor 28, Pchery (Pharmos a.s. facility), 27308, Republika Czeska

**Wytwórca**

**Cipla (EU) Limited**

4th Floor, 1 Kingdom Street, London, W2 6BY, Wielka Brytania

**Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:**

<Do uzupełnienia na szczeblu krajowym>

**Załącznik nr 3 — Status rejestracyjny na świecie w podziale na poszczególne kraje (w tym kraje należące do EOG)**

Firma Cipla Europe NV nie uzyskała pozwolenia na wprowadzenie do obrotu na terenie UE.

<b>Kraj</b>	<b>Aktualny status rejestracyjny</b>	<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w danym kraju</b>	<b>Data wprowadzenia do obrotu w danym kraju</b>	<b>Nazwy handlowe</b>	<b>Uwagi</b>
n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d

Status rejestracyjny w pozostałych państwach (firma Cipla NV nie uzyskała pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w pozostałych krajach)

<b>Kraj</b>	<b>Aktualny status rejestracyjny</b>	<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w danym kraju</b>	<b>Data wprowadzenia do obrotu w danym kraju</b>	<b>Nazwy handlowe</b>	<b>Uwagi</b>
n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d

**Załącznik nr 4 — Streszczenie programu badań klinicznych będących w toku i zakończonych**

Nie dotyczy

**Załącznik nr 5 — Streszczenie programu badań farmakoepidemiologicznych będących w toku i zakończonych**

Nie dotyczy



**Załącznik nr 6 — Protokoły proponowanych i już prowadzonych badań w kategoriach 1-3 wymienionych w punkcie „Tabelaryczne podsumowanie dodatkowych czynności w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania omawianego produktu leczniczego” w III części planu zarządzania ryzykiem**

Nie dotyczy

**Załącznik nr 7 — Kwestionariusze użyte do uzyskania konkretnych informacji uzupełniających dotyczących konkretnych zdarzeń niepożądanych**

Nie dotyczy

**Załącznik nr 8 — Protokoły proponowanych i aktualnie prowadzonych badań, o których mowa w części III niniejszego planu zarządzania ryzykiem**

Nie dotyczy

**Załącznik nr 9 — Streszczenie od niedawna dostępnych sprawozdań z badań, o których mowa w częściach III i IV niniejszego planu zarządzania ryzykiem**

Nie dotyczy

**Załącznik nr 10 — Szczegółowe informacje dotyczące dodatkowych działań w celu minimalizacji ryzyka**

Nie dotyczy

**Załącznik nr 11 — Projekty graficzne narzędzi wykorzystywanych w ramach dodatkowych działań  
zmiernych do minimalizacji ryzyka**

Nie dotyczy

**Załącznik nr 12 — Inne dane uzasadniające**

1. ChPL Actonel, portal eMC.