

## **Состав**

*действующее вещество:* ризедронат натрия;

1 таблетка содержит 35 мг ризедроната натрия в форме ризедроната натрия гемипентагидрата;

*вспомогательные вещества:* кремния диоксид коллоидный, мальтодекстрин, маннит (Е 421), повидон, крахмал прежелатинизированный, натрия крахмалгликолят (тип А), натрия стеарилфумарат, этанол безводный;

*оболочка таблетки:* сахароза, триетилцитрат, титана диоксид (Е 171), железа оксид желтый (Е 172), железа оксид красный (Е 172), тальк, этанол безводный, спирт поливиниловый - полиэтиленгликоль привитый сополимер.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:*

таблетки в форме модифицированной капсулы с оболочкой оранжевого цвета, на одной стороне таблетки отпечаток «RS», на другом - «35».

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства, влияющие на структуру и минерализацию костей. Бисфосфонаты. Код АТХ М05В А07.

## **Фармакодинамика**

Ризедронат натрия является ингибитором резорбции костной ткани. Он обладает высокой степенью аффинности к кристаллам гидроксиапатита кости и оказывает выраженное антирезорбтивное действие. На клеточном уровне препарат ингибирует активность остеокластов. Данные гистоморфометрии свидетельствуют, что ризедронат натрия снижает частоту образования участков ремоделирования и уровень резорбции костной ткани в этих участках.

Остеопороз представляет собой дегенеративный процесс в костной ткани, что приводит к снижению ее массы и повышению риска переломов позвоночника, шейки бедра, запястья. Диагноз остеопороза подтверждается при обнаружении снижения массы костной ткани, переломов, которые регистрируются рентгенографически, наличия переломов в анамнезе, наличии кифоза, что

свидетельствует о переломах позвоночника. Остеопороз встречается как у женщин, так и у мужчин, однако у женщин в менопаузе он встречается чаще.

В норме формирование и резорбция костной ткани тесно связаны: старая костная ткань подвергается резорбции и замещается новообразованной. При постменопаузному остеопорозе резорбция костной ткани проходит более интенсивно, чем ее формирование, что приводит к снижению массы костной ткани и повышению риска переломов, особенно переломов позвоночника и шейки бедра. Примерно у 40% женщин в возрасте от 50 лет существует значительный риск возникновения указанных переломов. При возникновении первого перелома, связанного с остеопорозом, риск последующих переломов возрастает примерно в 5 раз. Примерно у одного из пяти мужчин в возрасте от 50 лет также происходит перелом вследствие остеопороза.

Ежедневное применение ризедроната натрия в дозе 5 мг в постменопаузе приводит к быстрому снижению уровня резорбции костной ткани без существенного угнетения уровня ее формирования. Уже через две недели уровень ремоделирования снижается, а через 6 месяцев снижение достигает максимума. При этом достигается равновесие между процессами формирования и резорбции, что приближается к норме такого равновесия в пременопаузе.

Прием ризедронату, который назначали в дозе 5 мг ежедневно в течение 3 лет, увеличивал минеральную плотность костной ткани (МЩКТ) поясничного отдела позвоночника, шейки бедра, вертела бедра и костей запястья и поддерживал неизменной плотность костной ткани в средней части лучевой кости по сравнению с контрольной группой.

Влияние ризедроната натрия на костную ткань (рост МПКТ и снижение содержания маркеров ремоделирования костной ткани) у мужчин и женщин был подобным.

### **Фармакокинетика**

При пероральном применении препарат быстро ( $T_{\max} \sim 1$  час) всасывается в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, уровень всасывания не зависит от дозы. Средний уровень биодоступности при применении как в таблетках, так и в растворе составляет 0,63 %. Уровень всасывания при приеме через 30 минут после еды на 55 % ниже, чем при приеме препарата натощак. Уровень всасывания при приеме за 30 минут до еды или через 2 часа после еды одинаков. Биодоступность препарата у мужчин и женщин была подобной.

Ризедронат натрия не метаболизируется системно, не действует на ферменты цитохрома P450 и слабо связывается с белками (примерно 24 %). Примерно

половина дозы, попадающей в организм, выводится с мочой в течение 24 часов.

После всасывания ризедроната профиль зависимости "концентрация-время" носит мультифазный характер: в начальном периоде период полувыведения составляет примерно 1,5 часа, а в конечной экспоненциальной фазе – 480 часов. Хотя скорость выведения бисфосфонатов из костной ткани неизвестна, показатель полувыведения в 480 часов в конечной экспоненциальной фазе, вероятно, отражает диссоциацию ризедроната с поверхностью костей.

Почечный клиренс не зависит от концентрации и представляет собой линейное соотношение между почечным клиренсом препарата и клиренсом креатинина. Неабсорбированный ризедронат натрия выводится в неизменной форме с калом.

## **Показания**

- Лечение постменопаузного остеопороза: для уменьшения риска переломов позвонков.
- Лечение подтвержденного постменопаузного остеопороза для снижения риска переломов бедренной кости.
- Лечение остеопороза у мужчин с высоким риском переломов.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.
- Гипокальциемия.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл / мин).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Не было выявлено клинически значимых взаимодействий с нижеперечисленными средствами: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), H<sub>2</sub>-блокаторы, ингибиторы протонного насоса, блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы, тиазиды, глюкокортикоиды, антикоагулянты, противосудорожные средства, сердечные гликозиды, эстрогеновые препараты.

*Антацидные средства/добавки, содержащие поливалентные катионы (кальций, магний, алюминий, железо).*

Возможно нарушение всасывания ризедроната.

## *Взаимодействие с пищевыми продуктами.*

Пища, напитки (за исключением обычной воды) и лекарственные средства, содержащие поливалентные катионы (такие как кальций, магний, железо и алюминий), могут влиять на всасывание ризедроната, поэтому их не следует принимать одновременно с препаратом Ризостин. Для достижения предусмотренной эффективности лечения необходимо четко придерживаться рекомендаций по дозировке препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Ризедронат не подвергается системному метаболизму, не индуцирует ферменты группы цитохрома P450 и в незначительной степени связывается с белками плазмы крови.

В исследованиях III фазы по изучению применения ризедроната натрия при остеопорозе, где препарат назначали ежедневно, ацетилсалициловую кислоту или НПВП принимали соответственно 33% и 45% пациентов. В исследованиях III фазы, где препарат назначали ежедневно или один раз в неделю для женщин в постменопаузальном периоде, ацетилсалициловую кислоту или НПВП принимали соответственно 57 % и 40 % пациентов. Среди пациентов, которые одновременно регулярно принимали (3 или более дней в неделю) ацетилсалициловую кислоту или НПВП, частота возникновения побочных явлений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта в группе приема ризедронату натрия была сходной с таковой в контрольной группе.

Ризедронат натрия можно применять одновременно с эстрогеновыми препаратами, если такая комбинация считается целесообразной.

## **Особенности применения**

Пищевые продукты, напитки (кроме обычной воды) и лекарственные средства, содержащие поливалентные катионы (такие как кальций, магний, железо и алюминий), влияют на всасывание бисфосфонатов, поэтому их нельзя принимать одновременно с препаратом.

Для достижения предусмотренной эффективности лечения необходимо четко придерживаться рекомендаций по дозировке препарата.

Эффективность бисфосфонатов в лечении постменопаузального остеопороза была подтверждена у пациентов с низкой плотностью костной ткани и/или с частыми переломами. Пожилой возраст или наличие клинических факторов риска перелома сами по себе не являются достаточным поводом для инициирования лечения остеопороза бисфосфонатами. Доказательные данные в подтверждение

эффективности бисфосфонатов, в том числе ризедроната, у лиц пожилого возраста (возраст более 80 лет) пока ограничены.

Применение некоторых бисфосфонатов было ассоциировано с возникновением эзофагита, гастрита, язв желудочно-кишечного тракта и язв пищевода. В связи с этим пациенты должны обращать особое внимание на инструкции по дозировке препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Особая осторожность при лечении этим средством показана в таких случаях:

- у пациентов с поражениями пищевода в анамнезе, которые замедляют прохождение пищи через пищевод или его стул, например стриктура или ахалазия;
- у пациентов, которые не могут оставаться в вертикальном положении в течение по крайней мере 30 минут после приема таблетки;
- в случае применения ризедроната пациентам с активными или недавно перенесенными поражениями пищевода или верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Врач, который назначает препарат, должен подчеркнуть пациентам важность тщательного соблюдения инструкций по дозировке препарата и отслеживания любых признаков или симптомов возможной реакции со стороны пищевода. Пациентов следует инструктировать о необходимости своевременного обращения за медицинской помощью в случае развития симптомов раздражения пищевода, таких как дисфагия, боль при глотании, боль за грудиной или появление/усиление изжоги.

При приеме ризедроната необходимо адекватное поступление кальция и витамина D с пищей, особенно при болезни Педжета, когда уровень ремоделирования костной ткани существенно повышен.

Гипокальциемию необходимо пролечить до начала терапии. Другие нарушения со стороны костной ткани и обмена минеральных веществ (например, дисфункция паращитовидных желез, гиповитаминоз D) следует лечить одновременно с началом терапии препаратом.

В онкологических пациентов, которые получали лечение, включавшее преимущественно внутривенное введение бисфосфонатов, отмечались случаи остеонекроза нижней челюсти, обычно ассоциированного с экстракцией зубов и/или местной инфекцией (в том числе остеомиелитом). Многие из этих пациентов также получали химиотерапию и кортикостероиды. Случаи остеонекроза нижней челюсти также были зарегистрированы у пациентов с

остеопорозом, получавших бисфосфонаты перорально.

До начала лечения бисфосфонатами больным с сопутствующими факторами риска (например, опухоли, химиотерапия, лучевая терапия участка головы и шеи, недостаточная гигиена ротовой полости) необходимо провести стоматологический осмотр и профилактическое лечение. Во время лечения таким больным по возможности следует избегать инвазивных стоматологических процедур.

#### *Остеонекроз наружного слухового канала*

Зафиксированы случаи остеонекроза наружного слухового канала на фоне применения бисфосфонатов, главным образом при длительной терапии. Возможные факторы риска для развития остеонекрозу наружного слухового канала включают применение стероидов и химиотерапию и/или местные факторы риска, такие как инфекция или травма. Вероятность развития остеонекроза наружного слухового канала следует оценивать у тех пациентов, которые получают бисфосфонаты, у которых возникают симптомы со стороны уха, в том числе хронические инфекции уха.

#### *Атипичные переломы бедренной кости*

На фоне терапии бисфосфонатами могут наблюдаться атипичные подвертлюжные и диафизарные переломы бедренной кости, преимущественно у пациентов, получающих длительное лечение по поводу остеопороза. Эти поперечные или скоснопоперечные переломы могут встречаться в любом участке бедренной кости-от места непосредственно под малым вертлюгом до места непосредственно над надмыщелковым утолщением. Такие переломы возникают после минимальной травмы или при отсутствии травмы, у некоторых пациентов наблюдается боль в бедре или в паховой области, что часто сопровождается признаками стрессового перелома по результатам визуализирующих диагностических методов, которые оказываются уже за несколько недель или месяцев до полного перелома бедренной кости. Эти переломы часто двусторонние, в связи с этим у пациентов, получающих бисфосфонаты, в случае возникновения диафизарного перелома бедренной кости необходимо осмотреть также и контралатеральную бедренную кость. Также сообщалось о плохом срастании этих переломов. Следует взвесить целесообразность отмены терапии бисфосфонатами для пациентов, у которых подозревается атипичный перелом бедренной кости, учитывая соотношение "польза / риск" у конкретного пациента.

Во время лечения бисфосфонатами пациентам следует сообщать о любых случаях возникновения боли в бедре или паховой области, и каждого такого

пациента следует обследовать на наличие неполного перелома бедренной кости.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Никакого влияния на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами не выявлено, но необходимо учитывать, что во время приема препарата возможны побочные реакции со стороны органов зрения, которые могут сопровождаться ухудшением остроты зрения и светобоязнью.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Потенциальный риск для человека неизвестен.

Ризедронат натрия не следует применять в период беременности или кормления грудью.

### **Способ применения и дозы**

Рекомендуемая доза - 35 мг 1 раз в неделю, перорально.

Для достижения определенного эффекта необходимо строго придерживаться инструкции по приему препарата. Препарат следует принимать натощак, не менее чем за 30 минут до употребления пищи, напитков (кроме обычной воды) или других лекарственных средств. Таблетку следует принимать стоя, проглотить целиком, не разжевывая, и запить достаточным количеством воды (не менее 120 мл) для того, чтобы она попала в желудок.

В течение как минимум 30 минут после приема таблетки больной должен находиться в вертикальном положении.

Если доза пропущена, таблетку надо принять в тот день, когда о ней вспомнили. Далее пациент должен принимать одну таблетку в неделю в тот день, когда он/она обычно принимает таблетки. Нельзя принимать две таблетки в тот же день.

Необходимо рассмотреть целесообразность дополнительного приема кальция и витамина D, если поступление этих веществ с пищей недостаточное:

*Пациенты пожилого возраста.*

Не выявлено никакой разницы в эффективности или безопасности ризедроната натрия в зависимости от возраста пациента. Таким образом, пациенты пожилого возраста не нуждаются в корректировке дозировки. То же самое касается людей

в возрасте от 75 лет и старше.

*Пациенты с нарушениями функции почек.*

Для пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести нет необходимости корректировать дозировку. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин) применение препарата противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Оптимальная продолжительность лечения остеопороза бисфосфонатами до сих пор не определена. Необходимо периодически переоценивать потребность в дальнейшем продолжении приема препарата Ризостин, учитывая пользу и потенциальный риск такого лечения у конкретного пациента, особенно после лечения продолжительностью 5 лет или больше.

*Лица, принимающие ацетилсалициловую кислоту / НПВП.*

Среди пациентов, которые принимали ацетилсалициловую кислоту или НПВП регулярно (3 или более дней в неделю), частота возникновения побочных явлений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта в группе приема ризедроната натрия была подобной таковой среди пациентов контрольной группы (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий").

## **Дети**

Поскольку данные о безопасности и эффективности применения ризедроната натрия детям (в возрасте до 18 лет) недостаточны, препарат не применяют этим пациентам.

## **Передозировка**

Информация о каком-либо специфическом лечении острой передозировки ризедроната натрия пока отсутствует.

При значительной передозировке возможно снижение кальция в сыворотке крови и развитие симптомов гипокальциемии.

*Лечение.* Необходимо дать пациенту молоко или антациды, содержащие магний, кальций или алюминий, для связывания ризедроната натрия и уменьшения его всасывания.

В случае значительной передозировки (если прошло не более 30 минут после приема препарата) можно рекомендовать промывание желудка. Также можно



использовать общепринятые средства для снятия симптомов гипокальциемии, включая внутривенное введение препаратов кальция.

## **Побочные реакции**

Большинство побочных реакций во время клинических исследований были слабыми или умеренными и не требовали отмены препарата.

*Со стороны нервной системы:* головная боль.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* диспепсия, тошнота, запор, диарея, боль в животе, дуоденит, эзофагит, гастрит, дисфагия, язвы пищевода, глоссит, стриктура пищевода.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:* боль в мышцах, суставах и костях.

*Результаты лабораторных исследований:* редко-изменения показателей функции печени.

У некоторых пациентов наблюдалось раннее временное бессимптомное легкое снижение сывороточных уровней кальция и фосфатов.

*Со стороны органов зрения:* воспаление радужной оболочки, увеит, конъюнктивит, эписклерит, Ирит, склерит.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:* атипичные подвержные и диафизарные переломы бедренной кости, остеонекроз нижней челюсти.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* реакции гиперчувствительности и кожные реакции, включая ангионевротический отек, генерализованные высыпания, крапивницу, а также буллезные кожные реакции и лейкоцитокластичный васкулит (иногда наблюдались тяжелые реакции, в том числе единичные случаи синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза); выпадение волос.

*Со стороны иммунной системы:* анафилактическая реакция.

*Гепатобилиарные расстройства:* серьезные расстройства со стороны печени. В большинстве зафиксированных случаев пациенты также получали лечение другими препаратами с известной способностью вызывать расстройства со стороны печени.

Очень редко остеонекроз наружного слухового канала (нежелательная реакция класса бисфосфонатов).

### **Срок годности**

5 лет.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 4 таблетки в блистере, по 1 блистеру в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Фармасайнс Инк.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

6111 Роялмаунт Авеню, 100, Монреаль, Квебек Н4Р 2Т4, Канада.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).