

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Natrijev risedronat Lek 35 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 35 mg natrijevega risedronata, kar ustreza 32,5 mg risedronske kisline.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 120,0 mg laktoze monohidrat (kar ustreza 114,0 mg laktoze).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Ovalna, bikonveksna, oranžna, z oznako "35" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje pomenopavzne osteoporoze, za zmanjšanje tveganja za zlome vretenc.

Zdravljenje že razvite pomenopavzne osteoporoze, za zmanjšanje tveganja za zlome kolkov (glejte poglavje 5.1).

Zdravljenje osteoporoze pri moških z visokim tveganjem za zlome (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Optimalno trajanje zdravljenja osteoporoze z bisfosfonati še ni uveljavljeno. Odločitev o nadaljnjem zdravljenju je potrebno periodično ocenjevati na podlagi koristi in potencialnih tveganj natrijevega risedronata na vsakega bolnika posamezno, še posebej po več kot 5 letih uporabe.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek za odrasle je ena 35 mg tableta peroralno enkrat tedensko. Tableto je treba vsak teden zaužiti na isti dan.

Način uporabe

Hrana vpliva na absorpcijo natrijevega risedronata. Za zagotovitev ustrezne absorpcije je pomembno, da vzame bolnik zdravilo Natrijev risedronat Lek 35 mg:

- pred zajtrkom: najmanj 30 minut pred zaužitjem prvega dnevnega obroka, drugega zdravila ali pijače (razen navadne vode).

Bolniku je treba pojasniti, naj v primeru, ko je pozabil zaužiti zdravilo Natrijev risedronat Lek 35 mg na izbrani dan, tableto vzame takrat, ko se spomni. Nato naj nadaljuje z običajnim režimom jemanja ene tablete tedensko izbrani dan. Na isti dan ne sme vzeti dveh tablet.

Tableto je treba pogoltniti celo, ne sme se je sesati/raztapljati v ustih ali žvečiti. Da bi tableta čim lažje prišla v želodec, jo je treba zaužiti v pokončnem položaju s kozarcem navadne vode (>120 ml). Po zaužitju tablete bolnik še 30 minut ne smeti leči (glejte poglavje 4.4).

V primeru nezadostnega vnosa kalcija in vitamina D s hrano je treba razmisliti o njunem dodajanju v obliki prehranskih dopolnil.

Starejši

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Izkušnje so pokazale, da to velja tudi za zelo staro populacijo v pomenopavzi, bolnice, starejše od 75 let.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno. Uporaba natrijevega risedronata je kontraindicirana pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina pod 30 ml/min) (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Jetrna okvara

Študij o oceni varnosti ali učinkovitosti natrijevega risedronata pri tej populaciji niso izvedli. Natrijev risedronat se ne presnavlja v jetrih, zato je malo verjetno, da bi bilo pri bolnikih z jetrno okvaro odmerek potrebno prilagoditi.

Pediatrična populacija

Zdravilo Natrijev risedronat Lek ni priporočljivo uporabljati pri otrocih starih manj od 18 let zaradi pomanjkljivih podatkov o varnosti in učinkovitosti (glejte tudi poglavje 5.1).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1
- hipokalcemija (glejte poglavje 4.4)
- nosečnost in dojenje
- huda ledvična okvara (kreatininski očistek < 30 ml/min)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hrana, pijača (z izjemo navadne vode) in zdravila, ki vsebujejo polivalentne katione (kot so kalcij, magnezij, železo in aluminij), vplivajo na absorpcijo bisfosfonatov in se jih ne sme uživati

sočasno z natrijevim risedronatom (glejte poglavje 4.5). Za doseganje zadostne učinkovitosti je treba dosledno upoštevati priporočila o odmerjanju (glejte poglavje 4.2).

Učinkovitost bisfosfonatov pri zdravljenju osteoporoze je povezana z nizko mineralno kostno gostoto in/ali prisotnostjo zloma.

Zgolj visoka starost in klinični dejavniki tveganja za zlom niso zadostni razlogi za uvedbo zdravljenja osteoporoze z bisfosfonati.

Dokazov, ki bi podpirali učinkovitost bisfosfonatov, vključno z natrijevim risedronatom, pri zelo starih bolnikih (>80 let) je malo (glejte poglavje 5.1).

Uporaba bisfosfonatov je povezana s pojavom ezofagitisa, gastritisa, razjedami požiralnika, želodca in dvanajstnika. Zato je potrebna previdnost:

- pri bolnikih z anamnezo bolezni požiralnika, ki upočasnijo prehajanje skozi požiralnik ali njegovo praznjenje, kot sta zožitev ali ahalazija,
- pri bolnikih, ki so nezmožni ostati v pokončnem položaju vsaj 30 minut po zaužitju tablete,
- če dajemo natrijev risedronat bolnikom z aktivnimi ali nedavnimi težavami s požiralnikom ali zgornjimi prebavili (vključno z dokazanim Barrettovim požiralnikom).

Zdravnik, ki predpiše risedronat, mora bolnika poučiti o pomenu natančnega upoštevanja navodil glede jemanja zdravila. Povedati mu mora, naj bo pozoren na kakršne koli znake ali simptome morebitnih reakcij v požiralniku. Bolnika mora opozoriti, naj pravočasno poišče zdravniško pomoč, če se pojavijo simptomi draženja požiralnika kot so disfagija, bolečine pri požiranju, retrosternalna bolečina ali pojav zgage oziroma poslabšanje le-te.

Hipokalcemijo je treba zdraviti pred začetkom zdravljenja z natrijevim risedronatom. Druge motnje, ki vplivajo na presnovo mineralov (npr. paratiroidna disfunkcija, pomanjkanje vitamina D) je treba zdraviti ob začetku zdravljenja z natrijevim risedronatom.

Atipični zlomi stegenice

Med zdravljenjem z bisfosfonati so poročali o atipičnih subtrohanternih in diafiznih zlomih stegenice, primarno pri bolnikih, ki se že dlje časa zdravijo za osteoporozo. Ti transverzalni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavijo kjerkoli vzdolž stegenice, od malega trohantra pa vse do suprakondilarnega dela. Ti zlomi se pojavijo po minimalnem ali ničnem obdobju travme, nekateri bolniki imajo bolečine v stegnu ali dimljah, pogosto jih spremljajo slikovni pojavi zaradi stresnih zlomov, tedne ali mesece pred zaključenim zlomom stegenice. Zlomi so pogosto bilateralni; zato je potrebno pri bolnikih, ki se zdravijo z bisfosfonati in ki so v preteklosti že utrpeli zlom stegeničnih vretenc, redno pregledovati kontralateralno stegenico. Prav tako so poročali o slabem celjenju teh zlomov. Pri bolnikih, za katere obstaja sum, da imajo atipičen zlom stegenice, je potrebno razmisliti o prekinitvi zdravljenja z bisfosfonati vse dokler ni na voljo podatkov o bolnikovem razmerju med koristjo in tveganjem zdravljenja.

Med zdravljenjem z bisfosfonati je potrebno bolnikom svetovati, da poročajo o kakršnih koli bolečinah v stegnih, kolku ali dimljah, pri vsakem bolniku, pri katerih se ti simptomi pojavijo, pa je potrebno pretehtati možnost o nepopolnem zlomu stegenice.

Osteonekroza čeljusti

O osteonekrozi čeljusti, navadno povezani z ekstrakcijo zoba in/ali lokalno okužbo (vključno z osteomielitisom), so poročali pri bolnikih z rakom, ki so kot del zdravljenja prejeli predvsem intravensko aplicirane bisfosfonate. Veliko teh bolnikov je prejelo tudi kemoterapijo in

kortikosteroidne. O osteonekrozi čeljusti so poročali tudi pri bolnikih z osteoporozo, ki so prejeli peroralne bisfosfonate.

Pred začetkom zdravljenja z bisfosfonati je pri bolnikih s spremljajočimi dejavniki tveganja (npr. rakom, kemoterapijo, radioterapijo, kortikosteroidi, slabo ustno higieno) treba razmisliti o preventivnem zobozdravniškem pregledu.

Med zdravljenjem naj se ti bolniki, če je mogoče, izognejo invazivnim zobozdravniškim posegom. Bolnikom, pri katerih med zdravljenjem z bisfosfonati pride do osteonekroze čeljusti, lahko zobozdravniški poseg stanje še poslabša. Za bolnike, ki zobozdravniški pregled potrebujejo, ni na voljo podatkov, ki bi kazali, ali prekinitev zdravljenja z bisfosfonati zmanjša tveganje za osteonekrozo čeljusti.

Lečeči zdravnik naj zdravljenje prilagodi posameznemu bolniku glede na individualno klinično oceno razmerja koristi/tveganja.

Osteonekroza zunanega slušnega kanala

Pri zdravljenju z bisfosfonati so poročali o osteonekrozi zunanega slušnega kanala, večinoma pri dolgoročnem zdravljenju. Med možne dejavnike tveganja za osteonekrozo zunanega slušnega kanala spadajo uporaba steroidov in kemoterapija in/ali lokalni dejavniki tveganja, kot sta okužba in poškodba. Možnost osteonekroze zunanega slušnega kanala je treba upoštevati pri bolnikih, ki prejema bisfosfonate in pri katerih se pojavljajo simptomi bolezni ušesa, vključno s kroničnimi vnetji ušesa.

Zdravilo Natrijev risedronat Lek vsebuje laktozo in natrij

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Specifičnih študij o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili niso izvedli, vendar pa v kliničnih preskušanjih niso ugotovili klinično pomembnih interakcij z drugimi zdravili. V študijah III. faze uporabe natrijevega risedronata za zdravljenje osteoporoze z dnevnim odmerjanjem so poročali o uporabi acetilsalicilne kisline pri 33 % oziroma o uporabi NSAID pri 45 % bolnikov.

V študiji III. faze pri pomenopavznih ženskah in z odmerjanjem enkrat tedensko je o uporabi acetilsalicilne kisline poročalo 57 % bolnic, o uporabi NSAID pa 40 % žensk. Med rednimi uporabnicami acetilsalicilne kisline oziroma NSAID (3 ali več dni na teden) je bila pojavnost neželenih učinkov v zgornjih prebavilih pri bolnikih, ki so prejeli natrijev risedronat, podobna kot v kontrolni skupini.

Če je potrebno, se lahko natrijev risedronat uporablja sočasno z dodatki estrogena (samo pri ženskah).

Sočasno uživanje zdravil, ki vsebujejo polivalentne katione (npr. kalcija, magnezija, železa in aluminija) vpliva na absorpcijo natrijevega risedronata (glejte poglavje 4.4).

Presnova natrijevega risedronata ni sistemska, ne poteka s pomočjo encimov citokroma P450 in se v majhni meri veže na beljakovine.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ni zadostnih podatkov o uporabi natrijevega risedronata pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Študije na živalih so pokazale, da se majhna količina natrijevega risedronata izloča v materino mleko.

Natrijevega risedronata se ne sme uporabljati med nosečnostjo in v času dojenja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Opazili niso nobenih učinkov na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Natrijev risedronat so preučevali v kliničnih preskušanjih III. faze, ki so zajele več kot 15.000 bolnikov. Večina neželenih učinkov, opaženih v kliničnih preskušanjih, je bila blagih do zmernih in prekinitiv zdravljenja običajno ni bila potrebna.

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih III. faze pri pomenopavznih ženskah z osteoporozo, ki so do 36 mesecev prejemale natrijev risedronat v odmerku 5mg/dan (n=5.020) ali placebo (n=5.048), in za katere je veljalo, da so verjetna ali možna posledica uporabe natrijevega risedronata, so navedeni v nadaljevanju in so razvrščeni po naslednjih pogostnostih (v oklepajih je navedena pojavnost v primerjavi s placebom):

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

Neznano (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol (1,8 % vs. 1,4 %)

Očesne bolezni

Občasni: iritis*

Bolezni prebavil

Pogosti: zaprtje (5,0 % vs. 4,8 %), dispepsija (4,5 % vs. 4,1 %), navzea (4,3 % vs. 4,0 %), bolečine v trebuhu (3,5 % vs. 3,3 %), driska (3,0 % vs. 2,7 %)

Občasni: gastritis (0,9 % vs. 0,7 %), ezofagitis (0,9 % vs. 0,9 %), disfagija (0,4 % vs. 0,2 %), duodenitis (0,2 % vs. 0,1 %), razjede požiralnika (0,2 % vs. 0,2 %)

Redki: glossitis ($< 0,1$ % vs. 0,1 %), striktura požiralnika ($< 0,1$ % vs. 0,0 %)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: bolečina v mišicah in kosteh (2,1 % vs. 1,9 %)

Preiskave

Redki: nenormalni izvidi jetrnih testov*

Izvidi laboratorijskih preiskav

Pri nekaterih bolnikih so opazili zgodnja, prehodna, asimptomatska in blaga zmanjšanja koncentracije kalcija in fosfata v serumu.

* Pomembne pojavnosti v študijah III. faze pri osteoporozi ni; pogostnosti temeljijo na ugotovitvah o neželenih učinkih/laboratorijskih izvidih/vnovični uporabi iz prejšnjih kliničnih preskušanj.

V eno leto trajajoči, dvojno slepi, multicentrični študiji, v kateri so primerjali natrijev risedronat v odmerku 5 mg enkrat dnevno (n=480) ter risedronat v odmerku 35 mg enkrat tedensko (n=485) pri pomenopavznih ženskah z osteoporozo, sta bila splošna profila varnosti in tolerance podobna. Poročali so o naslednjih dodatnih neželenih učinkih, za katere so raziskovalci predvidevali, da so verjetna ali možna posledica uporabe zdravila (pojavnost je bila večja v skupini, ki je prejela 35 mg natrijevega risedronata, kot v skupini, ki je prejela 5 mg natrijevega risedronata): prebavne motnje (1,6 % vs. 1,0 %) in bolečine (1,2 % vs. 0,8 %).

V 2 leti trajajoči študiji pri moških z osteoporozo sta bili splošna varnost in toleranca tako v skupini, ki je prejela zdravilo, kot tudi v skupini, ki je prejela placebo, podobni. Neželeni učinki so bili v skladu s tistimi, ki so bili opaženi že pri ženskah.

V obdobju po začetku trženja zdravila so poročali o naslednjih dodatnih neželenih učinkih (pogostnost neznana):

Bolezni imunskega sistema

anafilaktična reakcija

Očesne bolezni

iritis, uveitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Resne motnje v delovanju jeter; v večini primerov so bolniki jemali tudi druga zdravila, ki povzročajo motnje v delovanju jeter.

Bolezni kože in podkožja

Preobčutljivostne in kožne reakcije, vključno z angioedemom, generaliziranim izpuščajem, koprivnico in buloznimi kožnimi spremembami, nekaj od teh hudih, posamezni primeri Stevens Johnsonovega sindroma, toksične epidermalne nekrolize in levkocitoklastičen vaskulitis; izguba las.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

osteonekroza čeljusti, atipični subtrohantereni in diafizni zlomi stegenice (stranski učinki bisfosfonatov) (redki), osteonekroza zunanlega dela slušnega kanala (neželen učinek skupine bisfosfonatov) (zelo redki)

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
 Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0) 8 2000 500
 Faks: +386 (0) 8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Posebnih napotkov o ukrepanju v primeru prekomernega odmerjanja natrijevega risedronata ni.

Po izrazitem prevelikem odmerjanju je mogoče pričakovati znižanje kalcija v serumu. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo tudi znaki in simptomi hipokalcemije.

Za vezavo natrijevega risedronata in zmanjšanje njegove absorpcije je treba dati mleko ali antacide z magnezijem, kalcijem ali aluminijem. V primeru znatno prevelikega odmerjanja je treba razmisliti o izpiranju želodca, da se odstrani še neabsorbirani natrijev risedronat.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: difosfonati
 ATC oznaka: M05BA07

Natrijev risedronat je piridinil bisfosfonat, ki se veže na hidroksiapatit v kosteh in zavira osteoklastno resorpcijo kosti. Kostna premena se zmanjša, medtem ko ostaneta aktivnost osteoblastov in mineralizacija kosti nespremenjeni. V predkliničnih raziskavah je natrijev risedronat pokazal močno antiosteoklastno in antiresorpcijsko delovanje ter je, odvisno od odmerka, povečal gostoto kostnine ter biomehansko moč skeleta. Aktivnost natrijevega risedronata so potrdile meritve biokemičnih označevalcev kostne premene v farmakodinamičnih in kliničnih študijah. V študijah pri ženskah v pomenopavzi so opazili zmanjšanje biokemičnih označevalcev za kostno premeno po enem mesecu zdravljenja, največje zmanjšanje pa je bilo zabeleženo po 3–6 mesecih.

Po 12 mesecih zdravljenja je bilo zmanjšanje biokemičnih označevalcev kostne premene podobno tako pri natrijevem risedronatu 35 mg enkrat tedensko kot pri natrijevem risedronatu 5 mg enkrat dnevno.

V študiji pri moških z osteoporozo so zmanjšanje biokemičnih označevalcev kostne premene najprej opazili po 3 mesecih zdravljenja, opazno pa je bilo tudi še po 24 mesecih.

Zdravljenje pomenopavzne osteoporoze

Z nastankom pomenopavzne osteoporoze je povezana vrsta dejavnikov tveganja, med drugim majhna kostna masa, majhna mineralna gostota kosti (MKG), zgodnja menopavza, anamneza

kajenja in družinska anamneza osteoporoz. Klinična posledica osteoporoz so zlomi. Tveganje za zlome povečajo številni dejavniki tveganja.

Glede na povprečno spremembo MKG ledvene hrbtenice glede na izhodiščno vrednost se je natrijev risedronat 35 mg enkrat tedensko (n=485) v eno leto trajajoči, dvojno slepi, multicentrični študiji pri ženskah v pomenopavzi z osteoporozo izkazal enako učinkovit kot natrijev risedronat 5 mg enkrat dnevno (n=480).

Terapevtski učinek natrijevega risedronata na tveganje za zlome vretenc in kolka pri zdravljenju z dnevnimi odmerki so ugotavljali v kliničnem programu, ki je zajel ženske tako v zgodnji kot pozni menopavzi, z zlomi ali brez. Učinek dnevnih odmerkov 2,5 mg in 5 mg so raziskovali v vseh skupinah, tudi kontrolnih, ki so prejemale dodatke kalcija in vitamina D (če so bile izhodiščne vrednosti nizke). Absolutno in relativno tveganje za nove zlome vretenc in kolkov so ocenili na podlagi analize časa do prvega dogodka.

- Dve s placebom nadzorovani preskušanci (n=3.661) sta zajeli pomenopavzne ženske, mlajše od 85 let, ki so imele ob začetku raziskave zlom vretenca. Natrijev risedronat v odmerku 5 mg dnevno, ki so ga preiskovanke jemale 3 leta, je v primerjavi s kontrolno skupino zmanjšal tveganje za nove zlome vretenc. Pri ženskah z najmanj dvema zlomoma vretenc se je relativno tveganje za zlom zmanjšalo za 49 %, pri ženskah z najmanj enim zlomom vretenca pa 41 % (pojavnost novih zlomov vretenc z natrijevim risedronatom 18,1% in 11,3%, s placebom 29,0 % in 16,3%). Terapevtski učinek je bil najprej opazen ob koncu prvega leta zdravljenja. Opazen je bil tudi pri ženskah, ki so imele ob začetku raziskave več zlomov. Natrijev risedronat v odmerku 5 mg dnevno je v primerjavi s kontrolno skupino zmanjšal tudi izgubo telesne višine v enem letu.

- Drugi dve s placebom nadzorovani preskušanci sta zajeli ženske v pomenopavzi, starejše od 70 let, z vertebralnimi zlomi ob začetku raziskave ali brez njih. Vključene so bile ženske starostne skupine 70–79 let, s T-vrednostjo MKG vratu stegenice < -3 SD (meje proizvajalca, t.j. $-2,5$ SD po normativih podatkovne baze raziskave NHANES III) in z vsaj enim dodatnim dejavnikom tveganja. Ženske, starejše od 80 let, so bile vključene pod pogojem, da so imele najmanj en neskeletni dejavnik tveganja za zlom kolkov ali nizko mineralno kostno gostoto vratu stegenice. Statistično pomembna učinkovitost natrijevega risedronata v primerjavi s placebom je bila dosežena šele, ko sta bili skupini, ki sta prejemali 2,5 mg in 5 mg, združeni. Naslednji rezultati temeljijo na kasnejši analizi podskupin, kot jih opredeljujeta klinična praksa in trenutna definicija osteoporoz:

- v podskupini bolnic z MKG vratu stegenice T-vrednostjo $< -2,5$ SD (NHANES III) in najmanj enim zlomom vretenca ob začetku preiskave, je natrijev risedronat, ki so ga bolnice prejemale 3 leta, v primerjavi s kontrolno skupino zmanjšal tveganje zloma kolkov za 46 % (pojavnost zlomov kolka v obeh skupinah, ki sta prejemali 2,5 in 5 mg natrijevega risedronata skupaj, je bila 3,8 %, placebo 7,4 %);

- Podatki nakazujejo, da je nekoliko manjši varovalni učinek opaziti pri zelo starih bolnicah (>80 let). To je najverjetneje posledica vse večjega vpliva neskeletnih dejavnikov za zlom kolka z naraščajočo starostjo.

Podatki iz teh preskušanj, analizirani kot sekundarni cilj, so pokazali zmanjšanje tveganja za nove zlome vretenc pri bolnicah z nizko MKG vratu stegenice in brez zlomov vretenc ter pri bolnicah z nizko MKG vratu stegenice z zlomom vretenc ali brez.

- Natrijev risedronat v odmerku 5 mg dnevno, ki so ga bolnice prejemale 3 leta, je v primerjavi s kontrolno skupino povečal mineralno kostno gostoto v ledveni hrbtenici, vratu stegenice, trohanterju in zapestju ter ohranil kostno gostoto srednjega dela koželjnice.

- Med enoletnim spremljanjem bolnikov po končanem triletnem zdravljenju z natrijevim risedronatom 5 mg dnevno je prišlo do nagle reverzibilnosti zavirajočega učinka natrijevega risedronata na hitrost razgradnje kosti.
- Biopsijski vzorci kosti pomenopavznih žensk, ki so 2 do 3 leta jemale natrijev risedronat 5 mg dnevno, so pokazali pričakovano zmerno zmanjšanje kostne premene. Za osifikacijo med zdravljenjem z natrijevim risedronatom je bila značilna normalna lamelarna struktura in mineralizacija kosti. Vsi ti podatki, hkrati z manjšo pojavnostjo osteoporoznih zlomov vretenc pri ženskah z osteoporozo, kažejo, da zdravljenje ne vpliva škodljivo na kakovost kosti.
- Rezultati endoskopskih preiskav pri številnih bolnicah z vrsto zmernih do hudih prebavnih težav tako v skupini, ki je prejela natrijev risedronat kot v kontrolni skupini, niso dali dokazov o z zdravljenjem povezanih razjedah želodca, dvanajstnika ali požiralnika v obeh skupinah, vendar pa so v skupini, ki je prejela natrijev risedronat, občasno opazili duodenitis.

Zdravljenje osteoporoze pri moških

Natrijev risedronat 35 mg enkrat tedensko se je v dve leti trajajoči, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri moških z osteoporozo (starostna skupina 36 do 84 let) izkazal kot učinkovit pri 284 bolnikih (natrijev risedronat 35 mg n=191). Vsi bolniki so prejeli dodatke kalcija in vitamina D.

Zvečanje MKG so opazili že po 6 mesecih po uvedbi zdravljenja z natrijevim risedronatom. Natrijev risedronat 35 mg enkrat tedensko je v primerjavi s placebom po 2-letnem zdravljenju pripomogel k povprečnemu zvečanju MKG v predelu ledvene hrbtenice, v vratu stegenice, trohanterju in kolkih. Učinkovitost preprečevanja zlomov v tej raziskavi ni bila prikazana.

Učinek natrijevega risedronata na kost (zvečanje MKG in zmanjšanje označevalcev kostne premene) bil je podoben tako pri moških kot pri ženskah.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost natrijevega risedronata so preučevali v 3-letni študiji (randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani, multicentrični študiji, z vzporedno neslepo študijsko skupino, ki je trajala eno leto in sledečima 2 letoma zdravljenja) pri pediatričnih bolnikih, starih od 4 do manj kot 16 let, z blago do zmerno imperfektno osteogenezo. V tej študiji so bolniki, teži 10-30 kg prejeli po 2,5 mg risedronata na dan in bolniki, teži več kot 30 kg prejeli po 5 mg risedronata na dan.

Po zaključku enoletne, randomizirane, dvojno slepe, s placebom kontrolirane faze znotraj te študije se je pokazalo statistično značilno povečanje MKG ledvenega dela hrbtenice v skupini z risedronatom v primerjavi s placebo skupino. V risedronatni skupini je bilo število bolnikov z vsaj 1 novim morfometričnim (zaznano z x-žarki) zlomom vretenca povečano v primerjavi s placebo skupino. Med enoletnim dvojno slepim obdobjem je bil odstotek bolnikov, pri katerih so poročali o kliničnih zlomih 30,9% v skupini z risedronatom in 49,0% v placebo skupini.

V neslepem delu, ko so vsi bolniki prejeli risedronat (od 12. meseca do 36. meseca), so poročali o kliničnih zlomih pri 65,3% bolnikov, ki so bili prvotno randomizirani v placebo skupino in 52,9% bolnikov, ki so bili prvotno randomizirani risedronatno skupino. Skupni rezultati ne podpirajo uporabe natrijevega risedronata pri pediatričnih bolnikih z blago do zmerno imperfektno osteogenezo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi je absorpcija sorazmerno hitra ($t_{\max} \sim 1$ ura) in je bila v raziskovanem območju odmerjanja neodvisna od odmerka (študija z enkratnim odmerkom, 2,5 do 30 mg; študije z večkratnimi odmerki, 2,5 do 5 mg dnevno in do 50 mg tedensko). Povprečna biološka uporabnost tablete po zaužitju je 0,63 % ter se zmanjša, če se natrijev risedronat zaužije s hrano. Biološka uporabnost je bila pri moških in ženskah podobna.

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je pri ljudeh 6,3 l/kg. Vezava na plazemske beljakovine je približno 24 %.

Presnova

Ni dokazov, da se natrijev risedronat presnavlja sistemsko.

Izločanje

Približno polovica absorbiranega peroralnega odmerka se po 24 urah izloči z urinom; 85 % intravenskega odmerka se izloči z urinom po 28 dneh. Povprečni ledvični očistek znaša 105 ml/min, povprečni celokupni očistek pa 122 ml/min, razliko lahko najverjetneje pripišemo privzemu v kost. Ledvični očistek ni odvisen od koncentracije, povezava med ledvičnim in kreatininskim očistkom je linearna. Neabsorbirani natrijev risedronat se v nespremenjeni obliki izloči z blatom. Po peroralni uporabi pokaže profil serumska koncentracija-čas tri faze izločanja s končnim razpolovnim časom 480 ur.

Posebne populacije

Starejši

Prilagajanje odmerka ni potrebno. Biološka uporabnost, porazdelitev in izločanje so v primerjavi z mlajšimi bolniki pri starejših bolnikih (> 60 let) podobni.

Ledvična insuficienca

V primerjavi z osebami z normalno ledvično funkcijo je ledvični očistek natrijevega risedronata pri osebah z očistkom kreatinina približno 30 ml/min, manjši za približno 70 %.

Uporabniki acetilsalicilne kisline/NSAID

Med rednimi uporabniki acetilsalicilne kisline ali NSAID (3 ali več dni na teden) je bila v raziskavah pri bolnikih, ki so prejeli natrijev risedronat, pojavnost neželenih učinkov v zgornjih prebavilih podobna kot pri bolnikih iz kontrolne skupine.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke študije na podganah in psih se pokazale od odmerka odvisne toksične učinke natrijevega risedronata na jetra, primarno kot porast vrednosti encimov s histološkimi spremembami pri podganah. Klinični pomen teh opažanj za ljudi ni znan. Pri odmerkih, ki presegajo terapevtsko območje pri ljudeh, so pri podganah in psih ugotovili testikularno toksičnost. Od odmerka odvisno draženje zgornjih dihal je bilo pri glodalcih pogosto opaženo. Podobne učinke so zabeležili pri drugih bisfosfonatih. V dolgotrajnih študijah na glodalcih so se pokazali tudi učinki na spodnja dihalna, vendar klinični pomen teh opažanj za ljudi ni jasen. Študije vplivov na sposobnost razmnoževanja pri odmerkih, podobnih kliničnim odmerkom, so pokazale spremembe v osifikaciji prsnice in/ali lobanje fetusov zdravljenih podgan ter hipokalciemijo in umrljivost pri tistih brejih samic, ki so lahko skotile. Dokazov o teratogenosti

pri odmerkih 3,2 mg/kg/dan za podgane in 10 mg/kg/dan za kunce ni bilo, vendar se podatki nanašajo le na majhno število kuncev. Zaradi maternalne toksičnosti niso izvajali raziskav pri visokih odmerkih. Študije genotoksičnosti in kancerogenosti niso pokazale posebnega tveganja za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

krospovidon
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza

Filmska obloga

hipromeloza
makrogol 400
titanov dioksid (E 171)
rumeni železov oksid (E 172)
rdeči železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabnosti po prvem odprtju:

Plastenka: 6 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete so pakirane v

Alu/PVC pretisne omote ali pa v HDPE plastenko s HDPE zaporko, ki so/je vstavljeni/a v škatlo.

Velikosti pakiranj:

Pretisni omot: 1, 2, 4, 10, 12, 16, 28, 84 filmsko obloženih tablet.

Plastenka: 1, 2, 4, 10, 12, 16, 28, 84 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/01096/001-016

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 06.12.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 10.03.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15.02.2020