

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. Ime zdravila

Actonel 5 mg filmsko obložene tablete

2. Kakovostna in količinska sestava

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg natrijevega risedronata (kar ustreza 4,64 mg risedronske kisline).

Pomožne snovi: Ena filmsko obložena tableta vsebuje laktozo. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. Farmacevtska oblika

Filmsko obložena tableta.

Ovalne, rumene filmsko obložene tablete z oznako RSN na eni strani in 5 mg na drugi.

4. Klinični podatki

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje pomenopavzne osteoporoze za zmanjšanje nevarnosti zlomov vretenc.

Zdravljenje razvite pomenopavzne osteoporoze za zmanjšanje nevarnosti zlomov kolka.

Preprečevanje osteoporoze pri ženskah po menopavzi, ki jih osteoporoza bolj ogroža (glejte poglavje 5.1).

Ohranjanje ali zvečanje kostne mase pri ženskah po menopavzi, ki se dolgoročno (več kot 3 mesece) sistemsko zdravijo s kortikosteroidi v odmerku $\geq 7,5$ mg prednizona ali ustreznega zdravila na dan.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočeni dnevni odmerek za odrasle je ena 5-mg tableta peroralno. Hrana ovira absorpcijo zdravila Actonel. Da se Actonel ustrezno absorbira, ga mora bolnica zato vzeti:

- Pred zajtrkom: vsaj 30 minut pred prvim dnevnim obrokom hrane, pijače (razen navadne vode) oz. drugih zdravil.

V primeru, da jemanje pred zajtrkom ni praktično, je mogoče Actonel jemati med obroki ali zvečer vsak dan ob istem času z močnim poudarkom na upoštevanju naslednjih navodil, da zagotovimo jemanje zdravila Actonel na prazen želodec:

- Med obroki: Actonel je potrebno vzeti vsaj 2 uri po in vsaj 2 uri pred obrokom hrane, pijače (razen navadne vode) oz. drugih zdravil.
- Zvečer: Actonel je potrebno vzeti vsaj 2 uri po zadnjem dnevnem obroku hrane, pijače (razen navadne vode) oz. drugih zdravil. Actonel je potrebno vzeti vsaj 30 minut pred spanjem.

Če je običajni odmerek pozabljen, ga je mogoče vzeti pred zajtrkom, med obroki ali zvečer glede na zgornja navodila.

Tablete je treba pogoltniti cele; ne sme se jih sesati ali žvečiti. Za lažji prehod tablete v želodec je treba Actonel zaužiti stoje in s kozarcem navadne vode (≥ 120 ml). Bolnica še 30 minut po zaužitju tablete ne sme leči (glejte poglavje 4.4).

Če prehranski vnos kalcija in vitamina D ni zadosten, je treba pretehtati uporabo njunih dodatkov.

Starejši: Prilagoditev odmerka ni potrebna, ker so biološka uporabnost, distribucija in eliminacija pri starejših (> 60 let starosti) podobne kot pri mlajših preiskovancih.

Okvara ledvic: Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Uporaba natrijevega risedronata je kontraindicirana pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min) (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Pediatrična populacija: Natrijevega risedronata ni priporočljivo uporabljati pri otrocih, mlajših od 18 let, ker o njegovi varnosti in učinkovitosti ni dovolj podatkov (glejte tudi poglavje 5.1).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za natrijev risedronat ali katerokoli pomožno snov.

Hipokalcemija (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost in dojenje.

Huda okvara ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hrana in pijače (razen navadne vode) ter zdravila, ki vsebujejo polivalentne katione (npr. kalcij, magnezij, železo ali aluminij), ovirajo absorpcijo bisfosfonatov in se zato ne smejo uporabljati hkrati z zdravilom Actonel (glejte poglavje 4.5). Da bi dosegli želeno učinkovitost, je potrebno strogo upoštevanje navodil za odmerjanje (glejte poglavje 4.2).

Učinkovitost bisfosfonatov pri zdravljenju pomenopavzne osteoporoze je povezana z majhno mineralno kostno gostoto (vrednost T mineralne kostne gostote v kolku ali ledveni hrbtenici $\leq -2,5$ SD) in/ali prevalentnim zlomom.

Visoka starost ali klinični dejavniki tveganja za zlom sami niso zadosten razlog za začetek zdravljenja osteoporoze z bisfosfonatom.

Dokazov o učinkovitosti bisfosfonatov, vključno z zdravilom Actonel, pri zelo starih ženskah (> 80 let) je malo (glejte poglavje 5.1).

Bisfosfonati so bili povezani z ezofagitisom, gastritisom, razjedami požiralnika in gastroduodenalnimi razjedami. Previdnost je zato potrebna:

- Pri bolnikih z anamnezo bolezni požiralnika, ki upočasni prehod skozenj ali njegovo praznjenje (npr. striktura ali ahalazija).
- Pri bolnikih, ki po zaužitju tablete ne morejo ostati pokonci vsaj 30 minut.
- Če se risedronat daje bolnikom z aktivnimi ali nedavnimi problemi s požiralnikom ali s problemi gornjega gastrointestinalnega trakta.

Zdravnik mora takšne bolnike posebej opozoriti, kako pomembno je, da upoštevajo navodila za odmerjanje in da so pozorni na znake možne reakcije požiralnika. Bolnike je potrebno opozoriti, da v primeru draženja požiralnika, kot npr. disfagija, bolečina pri požiranju, retrosternalna bolečina ali nov pojav oz. poslabšanje zgage, pravočasno poiščejo zdravniško pomoč.

Hipokalcemijo je treba zdraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Actonel. Druge motnje presnove kosti in mineralov (npr. moteno delovanje obščitnic, hipovitaminozo D) je treba zdraviti hkrati z začetkom zdravljenja z zdravilom Actonel.

Pri bolnikih z rakom, zdravljenih s terapevtskimi shemami, ki so vključevale primarno intravensko aplicirane bisfosfonate, je opisana osteonekroza čeljustnice; v glavnem je bila povezana z ekstrakcijo zoba in/ali lokalno okužbo (vključno z osteomielitisom). Številni od teh bolnikov so dobivali tudi kemoterapijo in kortikosteroide. Prav tako so o osteonekrozi čeljustnice poročali pri bolnikih z osteoporozo, ki so dobivali bisfosfonate peroralno.

Pri bolnikih, ki imajo sočasne dejavnike tveganja (npr. raka, dobivajo kemoterapijo, radioterapijo ali kortikosteroide ali imajo slabo ustno higieno) je treba pred zdravljenjem z bisfosfonati opraviti zobozdravstveni pregled, vključno z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi.

Če se da, se je treba pri teh bolnikih med zdravljenjem izogniti invazivnim zobozdravstvenim posegom. Kirurški posegi v ustni votlini lahko poslabšajo stanje bolnikov, ki se jim med zdravljenjem z bisfosfonati pojavi osteonekroza čeljustnice. Za bolnike, ki potrebujejo zobozdravstvene posege, ni podatkov o tem, ali prekinitev zdravljenja z bisfosfonatom zmanjša tveganje za osteonekrozo čeljustnice. Načrt vodenja posameznega bolnika mora temeljiti na klinični presoji lečečega zdravnika, upošteva individualno oceno koristi in tveganja.

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih raziskav interakcij ni bilo, a med kliničnimi raziskavami niso odkrili klinično pomembnih interakcij z drugimi zdravili. V raziskavah III. faze jemanja natrijevega risedronata pri osteoporozi je acetilsalicilno kislino uporabljalo 33 % bolnic in nesteroidne antirevmatike 45 % bolnic.

Če je primerno, se natrijev risedronat lahko uporablja hkrati z dodajanjem estrogenov.

Sočasno uživanje zdravil, ki vsebujejo polivalentne katione (npr. kalcij, magnezij, železo in aluminij), ovira absorpcijo natrijevega risedronata (glejte poglavje 4.4).

Natrijev risedronat se sistemsko ne presnavlja, ne inducira encimov citokroma P450 in se na beljakovine veže v majhni meri.

4.6 Nosečnost in dojenje

O uporabi natrijevega risedronata pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Študije na živalih kažejo, da natrijev risedronat v majhnih količinah prehaja v materino mleko. Nosečnice in doječe ženske natrijevega risedronata ne smejo jemati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ugotovili niso nobenih vplivov na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Natrijev risedronat so raziskali v kliničnih preizkušanjih III. faze, ki so zajela več kot 15.000 bolnic. Večina neželenih učinkov, zabeleženih med kliničnimi preizkušanji, je bila blagih do zmerno hudih in ponavadi niso zahtevali opustitve zdravljenja.

Spodaj so naštetí neželeni pojavi, zabeleženi v kliničnih preizkušanjih III. faze pri ženskah po menopavzi in z osteoporozo, ki so do 36 mesecev dobivale 5 mg risedronata/dan (n = 5020) ali placebo (n = 5048). Za naštete pojave velja, da so morda ali verjetno povezani z risedronatom. Navedeni so po naslednji konvenciji (incidence v primerjavi s placebom so prikazane v oklepajih): zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Bolezni živčevja:

Pogosti: glavobol (1,8 % v prim. z 1,4%).

Očesne bolezni:

Občasni: iritis*.

Bolezni prebavil:

Pogosti: zaprtje (5,0 % v prim. s 4,8 %), dispepsija (4,5 % v prim. s 4,1 %), navzeja (4,3 % v prim. s 4,0 %), bolečine v trebuhu (3,5 % v prim. s 3,3 %), driska (3,0 % v prim. z 2,7 %)

Občasni: gastritis (0,9 % v prim. z 0,7 %), ezofagitis (0,9 % v prim. z 0,9 %), disfagija (0,4 % v prim. z 0,2 %), duodenitis (0,2 % v prim. z 0,1 %), razjeda požiralnika (0,2 % v prim. z 0,2 %)

Redki: glositis (< 0,1 % v prim. z 0,1 %), striktura požiralnika (< 0,1 % v prim. z 0,0 %).

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Pogosti: mišično-skeletna bolečina (2,1 % v prim. z 1,9 %).

Preiskave:

Redki: nenormalni testi jetrne funkcije*.

* Relevantnih incidenc iz študij III. faze pri osteoporozi ni; pogostnost temelji na neželenih učinkih, laboratorijskih izvidih oz. ugotovitvah po ponovni uporabi iz prejšnjih kliničnih preskušanj.

Laboratorijski izvidi: Pri nekaterih bolnicah so opažali zgodnje, prehodno, asimptomatsko in blago zmanjšanje koncentracije kalcija in fosfata v serumu.

Med pomarketingško uporabo so bile opisane naslednje dodatne neželene reakcije (neznana pogostnost):

Očesne bolezni:

Iritis, uveitis.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Osteonekroza čeljustnice.

Bolezni kože in podkožja:

Preobčutljivostne in kožne reakcije, vključno z angioedemom, generaliziran izpuščaj, urtikarija in bulozne kožne reakcije, nekatere od teh hude, vključno s posameznimi primeri Stevens – Johnson-ovega sindroma, toksične epidermalne nekrolize in levkocitoklastičnega vaskulitisa.

Izguba las.

Bolezni imunskega sistema:

Anafilaktična reakcija.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Resne motnje v delovanju jeter. V večini poročenih primerov so bolniki jemali tudi druga zdravila, za katere je znano, da povzročajo motnje v delovanju jeter.

4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju akutnega prevelikega odmerjanja natrijevega risedronata ni specifičnih informacij.

Po izrazitem prevelikem odmerjanju je mogoče pričakovati znižanje kalcija v serumu. Pri nekaterih od teh bolnic 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 velikega predoziranja je treba razmisliti o izpiranju želodca za odstranitev neabsorbiranega natrijevega risedronata.

5. Farmakološke lastnosti

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: difosfonati (difosfonati = bisfosfonati)
ATC koda: M05 BA 07.

Natrijev risedronat je piridinilski bisfosfonat, ki se veže na hidroksiapatit v kosteh in zavre osteoklastno resorpcijo kosti. Kostna premena se zmanjša, dejavnost osteoblastov in mineralizacija kosti pa se ohranita. V predkliničnih raziskavah je natrijev risedronat pokazal močno protiosteoklastno in protiresorpcijsko delovanje in je od odmerka odvisno zvečal kostno maso in biomehanično moč okostja. Delovanje natrijevega risedronata so med farmakodinamičnimi in kliničnimi raziskavami potrdili z merjenjem biokemičnih označevalcev kostne premene. Zmanjšanje biokemičnih označevalcev kostne premene so ugotovili v 1 mesecu in je bilo najizrazitejše po 3 do 6 mesecih.

Zdravljenje in preprečevanje pomenopavzne osteoporoze:

S pomenopavzno osteoporozo so povezani številni dejavniki tveganja, med drugim majhna kostna masa, majhna mineralna kostna gostota, zgodnja menopavza, anamneza kajenja in družinska anamneza osteoporoze. Klinična posledica osteoporoze so zlomi. Tveganje za zlome se zvečuje s številom dejavnikov tveganja.

Klinični program je proučeval učinek natrijevega risedronata na tveganje za zlome kolka in vretenc; vključil je ženske zgodaj in pozno po menopavzi, z zlomom in brez. Proučevali so dnevna odmerka 2,5 mg in 5 mg; vse skupine, tudi kontrolne, so dobivale kalcij in vitamin D (če je bila izhodiščna koncentracija nizka). Absolutno in relativno tveganje novih zlomov vretenc oz. kolka so ocenili z analizo časa do prvega dogodka.

- Dve s placebom kontrolirani raziskavi (n = 3.661) sta zajeli pomenopavzne ženske, mlajše od 85 let, ki so izhodiščno imele zlome vretenc. Natrijev risedronat v odmerku 5 mg na dan, uporabljan 3 leta, je v primerjavi s kontrolno skupino zmanjšal tveganje za nove zlome vretenc. Pri ženskah, ki so imele vsaj 2 zloma vretenc, je znašalo relativno zmanjšanje tveganja 49 %, pri tistih z vsaj 1 zlomom vretenc pa 41 % (z natrijevim risedronatom je bila incidenca novih zlomov vretenc pri prvih 18,1 % in pri drugih 11,3 %, s placebom pa pri prvih 29,0 % in pri drugih 16,3 %). Učinek zdravljenja je bil opazen celo že na koncu prvega leta zdravljenja. Koristi so bile dokazane tudi pri ženskah, ki so izhodiščno imele multiple zlome. Natrijev risedronat v odmerku 5 mg na dan je v primerjavi s kontrolno skupino zmanjšal tudi letno izgubljanje telesne višine.
- Dve nadaljnji s placebom kontrolirani raziskavi sta vključili pomenopavzne ženske, starejše od 70 let, z in brez izhodiščnih zlomov vretenc. Ženske v starosti od 70 do 79 let so bile vključene, če so imele vrednost T MKG stegnjeničnega vratu < -3 SD (izdelovalčev razpon, tj. $-2,5$ SD z uporabo NHANES III) in vsaj en dodaten dejavnik tveganja. Ženske ≥ 80 let so lahko vključili na podlagi vsaj enega neskeletnega dejavnika tveganja za zlom kolka ali majhne mineralne kostne gostote v stegnjeničnem vratu. Statistična značilnost učinkovitosti natrijevega risedronata v primerjavi s placebom je dosežena le s kumulativno obravnavo obeh (2,5 mg in 5 mg) terapevtskih skupin. Naslednji rezultati temeljijo le na *a posteriori* analizi podskupin, opredeljenih po klinični praksi in trenutnih definicijah osteoporoze:
 - V podskupini bolnic z vrednostjo T MKG stegnjeničnega vratu $\leq -2,5$ SD (NHANES III) in vsaj enim izhodiščnim zlomom vretenc je 3 leta uporabljeni natrijev risedronat zmanjšal tveganje za zlome kolka za 46 % v primerjavi s kontrolno skupino (incidenca zlomov kolka v kombinirani skupini z 2,5 in 5 mg natrijevega risedronata je bila 3,8 %, v placebni 7,4 %).
 - Podatki nakazujejo, da utegne biti zaščita pri zelo starih (≥ 80 let) manjša. Vzrok je morda, da se z večjo starostjo zvečuje pomen neskeletnih dejavnikov za zlom kolka.V teh raziskavah so podatki, analizirani kot sekundarni končni cilji, pokazali zmanjšanje tveganja za nove zlome vretenc pri bolnicah z majhno MKG stegnjeničnega vratu brez zloma vretenc in pri bolnicah z majhno MKG stegnjeničnega vratu z ali brez zloma vretenc.

- Natrijev risedronat v odmerku 5 mg na dan, uporabljan 3 leta, je v primerjavi s kontrolo povečal mineralno kostno gostoto (MKG) v ledveni hrbtenici, stegneničnem vratu, trohantru in zapestju ter preprečil izgubo kosti v srednjem delu koželjnice.
- Med enoletnim spremljanjem brez terapije po treh letih zdravljenja s 5 mg natrijevega risedronata na dan je zaviralni učinek natrijevega risedronata na presnovni obrat kosti hitro izginil.
- Pri pomenopavznih ženskah, ki so jemale estrogen, je natrijev risedronat v odmerku 5 mg na dan v primerjavi s samim estrogenom zvečal mineralno kostno gostoto (MKG) le v stegneničnem vratu in srednjem delu koželjnice.
- Bioptični vzorci kosti pomenopavznih žensk, ki so 2 do 3 leta dobivale 5 mg natrijevega risedronata na dan, so pokazali pričakovano zmerno zmanjšanje presnovnega obrata kosti. Kost, nastala med zdravljenjem z natrijevim risedronatom, je imela normalno lamelarno zgradbo in kostno mineralizacijo. Ti podatki skupaj z manjšo incidenco osteoporotičnih zlomov vretenc pri ženskah z osteoporozo po vsem sodeč kažejo, da ni nobenega škodljivega učinka na kakovost kosti.
- Endoskopski izvidi številnih bolnic s številnimi zmernimi do hudimi gastrointestinalnimi težavami niso niti pri prejemnicah natrijevega risedronata niti pri kontrolnih bolnicah pokazali znakov z zdravljenjem povezanih želodčnih, dvanajstniških ali požiralniških razjed, čeprav so v skupini, ki je dobivala natrijev risedronat, občasno opažali duodenitis.
- V študiji, ki je primerjala jemanje pred zajtrkom ter jemanje ob drugih dnevnih časih pri ženskah z osteoporozo po menopavzi, so bila izboljšanja MKG v ledveni hrbtenici statistično višja pri jemanju pred zajtrkom.

Pri osteopeničnih pomenopavznih ženskah je natrijev risedronat po 12 in 24 mesecih kostno mineralno gostoto lumbalne hrbtenice povečal bolj kot placebo.

S kortikosteroidi izzvana osteoporozo:

Klinični program je vključil bolnice, ki so v predhodnih 3 mesecih začele zdravljenje s kortikosteroidi ($\geq 7,5$ mg/dan prednizona ali ustreznega zdravila), in bolnice, ki so kortikosteroide jemale že več kot 6 mesecev. Izsledki teh raziskav kažejo, da:

- enoletno jemanje 5 mg natrijevega risedronata na dan v primerjavi s kontrolo ohrani ali zveča mineralno kostno gostoto (MKG) v ledveni hrbtenici, stegneničnem vratu in trohantru.
- je natrijev risedronat v odmerku 5 mg na dan v kumuliranih raziskavah po 1 letu v primerjavi s kontrolo zmanjšal incidenco zlomov vretenc, nadzirano glede varnosti.
- histološki pregled kostnih biopsij bolnic, ki so jemale kortikosteroide in natrijev risedronat v odmerku 5 mg na dan, ni odkril znakov motene mineralizacije.

Pediatrična populacija: Varnost in učinkovitost natrijevega risedronata raziskujejo v potekajoči študiji pri pediatričnih bolnikih, starih od 4 do manj kot 16 let, z *osteogenesis imperfecta*. Po koncu enoletne randomizirane, dvojno slepe, s placebom kontrolirane faze te študije so v skupini, ki je dobivala risedronat, ugotovili statistično značilno povečanje mineralne gostote kosti v ledveni hrbtenici v primerjavi s skupino, ki je dobivala placebo. Vendar pa so v skupini, ki je dobivala risedronat, ugotovili vsaj 1 nov morfometričen (rentgenografsko ugotovljen) zlom vretenc več kot v skupini, ki je dobivala placebo. V celoti rezultati ne podpirajo uporabe natrijevega risedronata pri pediatričnih bolnikih z *osteogenesis imperfecta*.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija: Po peroralni uporabi je absorpcija razmeroma hitra ($t_{\max} \sim 1$ ura) in v raziskovanem območju (od 2,5 do 30 mg) ni odvisna od odmerka. Povprečna peroralna biološka uporabnost tablete je 0,63 %; zmanjša se, če je natrijev risedronat zaužit s hrano. Biološka uporabnost je pri moških in ženskah podobna.

Distribucija: Povprečni volumen distribucije v ravnotežnem stanju je pri ljudeh 6,3 l/kg. Vezava na beljakovine v plazmi je okrog 24 %.

Presnova: Ni dokazov, da bi se natrijev risedronat sistemsko presnavljal.

Eliminacija: Približno pol absorbiranega odmerka se izloči v urinu v 24 urah, 85 % intravenskega odmerka pa je mogoče najti v urinu v 28 dneh. Povprečni ledvični očistek je 105 ml/min, povprečni celotni očistek pa 122 ml/min; razlika gre verjetno na račun očistka zaradi adsorpcije v kosteh. Ledvični očistek ni odvisen od koncentracije. Ledvični očistek in očistek kreatinina sta premosorazmerna. Neabsorbiran natrijev risedronat se nespremenjen izloči v blatu. Po peroralni uporabi ima časovni potek koncentracije tri eliminacijske faze s terminalnim razpolovnim časom 480 ur.

Posebne populacije:

Starejši: prilagoditev odmerka ni potrebna.

Uporabnice acetilsalicilne kisline/nesteroidnih aantirevmatikov: Med rednimi uporabnicami acetilsalicilne kisline ali nesteroidnih antiflogistikov (3 ali več dni na teden) je bila incidenca neželenih učinkov v zgornjih prebavilih pri bolnicah, ki so jemale natrijev risedronat, podobna kot pri kontrolnih bolnicah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V toksikoloških raziskavah pri podganah in psih so ugotavljali od odmerka odvisne toksične učinke natrijevega risedronata na jetra, v prvi vrsti kot zvišanje encimov s histološkimi spremembami pri podganah. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Testikularna toksičnost se je pri podganah in psih pojavila pri odmerkih večjih od običajnih terapevtskih odmerkov, ki jih uporabljamo pri človeku. Pri glodalcih so pogosto opažali draženje zgornjih dihal; njegova incidenca je bila odvisna od odmerka. Podobne učinke so opažali pri drugih bisfosfonatih. Med dolgotrajnejšimi raziskavami pri glodalcih so opažali tudi učinke na spodnja dihal, vendar klinični pomen teh ugotovitev ni jasen. V raziskavah reprodukcijske toksičnosti so pri izpostavljenosti, ki je bila blizu klinični, opažali osifikacijske spremembe v prsnici in/ali lobanji fetusov tretiranih podgan ter hipokalcemijo in umrljivost pri tistih brejih samicah, ki so skotile. Ob odmerkih 3,2 mg/kg/dan pri podganah in 10 mg/kg/dan pri kuncih ni bilo znakov teratogenosti, vendar so podatki na voljo le za majhno število kuncev. Testiranje večjih odmerkov je preprečila maternalna toksičnost. Študije genotoksičnosti in kancerogenosti niso pokazale nobenih posebnih tveganj za človeka.

6. Farmacevtski podatki

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete: laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
krospovidon
magnezijev stearat

Filmska obloga: rumeni železov oksid (E172)
hipromeloza
makrogol
hiproloza
silicijev dioksid
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih navodil.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ploščice pretisnega omota iz motne PVC/aluminijske folije s 14 tabletami v kartonasti škatlici; število tablet: 14, 28 (2 x 14), 84 (6 x 14), 98 (7 x 14) ali 10 x 14 (bolnišnično pakiranje).

Perforirani pretisni trak z 2 x 10 (bolnišnični omot za enkratni odmerek).

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. Imetnik dovoljenja za promet:

sanofi-aventis d.o.o., Dunajska cesta 151, 1000 Ljubljana

8. Številka dovoljenja za promet

5363-I-1337/10

9. Datum pridobitve/podaljšanja dovoljenja za promet

12.12.2001 / 29.09.2009

10. Datum zadnje revizije besedila

5.7.2010