

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Natrijev risedronat Actavis 5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena filmsko obložena tableta amorfnega natrijevega risedronata vsebuje 156,30 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rumena, 8,5 mm velika okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje pomenopavzalne osteoporoze za zmanjšanje tveganja za zlome vretenc.
- Zdravljenje razvite pomenopavzalne osteoporoze za zmanjšanje tveganja za zlome kolka.
- Preprečevanje osteoporoze pri ženskah v pomenopavzi s povečanim tveganjem za osteoporozo (glejte poglavje 5.1).
- Ohranjanje ali povečanje kostne mase pri ženskah v pomenopavzi, ki dolgotrajno (več kot 3 mesece) prejemajo sistemsko zdravljenje s kortikosteroidi v odmerku $\geq 7,5$ mg prednizona ali ustreznega zdravila na dan.

Zdravilo Natrijev risedronat Actavis 5 mg je indicirano pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočeni dnevni odmerek za odrasle je ena 5-mg tableta peroralno. Hrana vpliva na absorpcijo zdravila Natrijev risedronat Actavis. Za zagotovitev ustrezne absorpcije morajo zato bolnice zdravilo Natrijev risedronat Actavis vzeti:

- Pred zajtrkom: vsaj 30 minut pred prvim zaužitjem hrane, kakšnega drugega zdravila ali pijače (razen navadne vode) tisti dan.

V posebnih primerih, ko jemanje zdravila pred zajtrkom ni praktično, lahko zdravilo Natrijev risedronat Actavis vzamejo med enim in drugim obrokom ali zvečer, vsak dan ob istem času ter strogo upoštevajo naslednja navodila, da je zdravilo Natrijev risedronat Actavis zaužito na prazen želodec:

- Med enim in drugim obrokom: zdravilo Natrijev risedronat Actavis je treba vzeti vsaj 2 uri pred in vsaj 2 uri po kakršnikoli hrani, zdravilu ali pijači (razen navadne vode).
- Zvečer: zdravilo Natrijev risedronat Actavis je treba vzeti vsaj 2 uri po zadnji hrani, zdravilu ali pijači (razen navadne vode) tisti dan ter vsaj 30 minut preden bolnik leže.

Če se pozabi vzeti odmerek, se lahko zdravilo Natrijev risedronat Actavis vzame pred zajtrkom, med enim in drugim obrokom ali zvečer v skladu z zgornjimi navodili.

Tablete je treba pogoltniti cele; ne sme se jih sesati ali žvečiti. Za lažji prehod tablete v želodec je treba zdravilo Natrijev risedronat Actavis zaužiti stoje, 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, pride v poštev uporaba njunih dodatkov.

Optimalno trajanje zdravljenja osteoporoze z difosfonati ni bilo določeno. Potrebo po nadaljnjem zdravljenju je treba redno ponovno pretehtati, upoštevajoč koristi in morebitna tveganja uporabe zdravila Natrijev risedronat Actavis pri posazmeznem bolniku, zlasti pri uporabi 5 let ali dlje.

Posebne populacije

Starejši: Prilagoditev odmerka ni potrebna, ker so biološka uporabnost, porazdelitev in odstranjevanje pri starejših (> 60 let) podobni kot pri mlajših osebah.

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

Okvara jeter: Študije za oceno varnosti ali učinkovitosti risedronata v tej populaciji niso bile opravljene. Risedronat se ne presnavlja v jetrih, zato ni verjetno, da bi bolnice z okvaro jeter potrebovale prilagoditev odmerka.

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

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

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 in aluminij), lahko ovirajo absorpcijo difosfonatov in jih bolnice ne smejo zaužiti sočasno z zdravilom Natrijev risedronat Actavis (glejte poglavje 4.5). Da bi dosegli željeno učinkovitost, je treba strogo upoštevati priporočila za odmerjanje (glejte poglavje 4.2).

Učinkovitost difosfonatov pri zdravljenju pomenopavzne osteoporoze je povezana z majhno mineralno gostoto kosti (vrednost T mineralne gostote kosti [BMD=bone mineral density] v kolku ali ledvenem delu hrbtenice < -2,5 SD) in/ali prevalentnim zlomom.

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

Dokazov o učinkovitosti difosfonatov, vključno z zdravilom Natrijev risedronat Actavis, pri zelo starih ženskah (> 80 let) je malo (glejte poglavje 5.1).

Difosfonate so povezovali z ezofagitisom, gastritisom, razjedami požiralnika in gastroduodenalnimi razjedami. Zato je potrebna previdnost:

- pri bolnicah z anamnezo bolezni požiralnika, ki upočasnijo prehod skozenj ali njegovo praznjenje, npr. strikturo ali ahalazijo.
- pri bolnicah, ki ne morejo ostati pokonci vsaj 30 minut po zaužitju tablete.
- če je risedronat uporabljen pri bolnicah z aktivnimi ali nedavnimi težavami s požiralnikom ali zgornjim delom prebavil (vključno z dokazanim Barrettovim sindromom).

Zdravnik mora bolnici poudariti, kako pomembno je, da upošteva navodila za odmerjanje in da je pozorna na kakršenkoli znak ali simptom možne reakcije požiralnika. Bolnicam je treba naročiti, naj pravočasno

poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo simptomi draženja požiralnika, npr. disfagija, bolečine pri požiranju, bolečina za prsnico ali novonastala zgaga ali njeno poslabšanje.

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

Med zdravljenjem onkoloških bolnikov s terapevtskimi shemami, ki so vključevale predvsem intravensko uporabljene difosfonate, so poročali o osteonekrozi čeljusti; v glavnem je bila povezana z ekstrakcijo zoba in/ali lokalno okužbo (vključno z osteomielitisom). Številni takšni bolniki so dobivali tudi kemoterapijo in kortikosteroide. O osteonekrozi čeljusti so poročali tudi pri bolnicah z osteoporozo, ki so dobivale peroralne difosfonate.

Bolnice s sočasnimi dejavniki tveganja (npr. rak, kemoterapija, radioterapija, zdravljenje s kortikosteroidi, slaba ustna higiena) morajo pred zdravljenjem z difosfonati opraviti zobozdravstveni pregled, vključno z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi.

Med zdravljenjem se je treba pri takšnih bolnicah po možnosti izogniti invazivnim zobozdravstvenim posegom. Kirurški posegi v ustni votlini lahko poslabšajo stanje bolnic, ki se jim med zdravljenjem z difosfonatom pojavi osteonekroza čeljusti. O tem, ali prekinitve zdravljenja z difosfonatom zmanjša tveganje osteonekroze čeljusti pri tistih, ki potrebujejo zobozdravstvene posege, ni podatkov.

Načrt vodenja posamezne bolnice mora temeljiti na klinični presoji lečečega zdravnika, upošteva individualno oceno koristi in tveganja.

Atipični zlomi stegenice

Pri zdravljenju z difosfonati so poročali o atipičnih subtrohanternih in diafiznih zlomih stegenice, zlasti pri bolnikih na dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze. Do takšnih prečnih ali kratkih poševnih zlomov lahko pride kjerkoli na stegenici, od točke tik pod manjšim trohanterjem do malo nad suprakondilarno zadebelitvijo. Zlomi so se pojavljali ob minimalni poškodbi ali brez poškodbe; nekateri bolniki so tedne ali mesece, preden je prišlo do popolnega zloma stegenice, občutili bolečino v stegnu ali v dimljah, ki so jo pogosto spremljali radiološki znaki stresnega zloma kosti. Zlomi so bili pogosto obojestranski, zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z difosfonati in so utrpeli zlom stegenice, pregledati tudi nasprotno stegenico. Poročali so tudi o počasnem celjenju teh zlomov.

Pri bolnikih, za katere se sumi, da so utrpeli atipični zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z difosfonati, dokler se ne opravi ocena razmerja med koristnostjo in tveganjem za vsakega posameznega bolnika.

Bolnikom je treba svetovati, naj med zdravljenjem z difosfonati o kakršnikoli bolečini v stegnu, kolku ali dimljah obvestijo svojega zdravnika; vsakega bolnika s temi simptomi je treba pregledati glede nepopolnega zloma stegenice.

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so galaktozna intoleranca, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze-galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnih delovanj ni bilo, a med kliničnimi preskušnji niso odkrili klinično pomembnih interakcij z drugimi zdravili.

V študijah III. faze pri osteoporozni je acetilsalicilno kislino uporabljalo 33 % bolnikov in NSAID (nonsteroidal immflamatory drugs = nesteroidna protivnetna zdravila) 45 % bolnikov.

Če je primerno, se zdravilo Natrijev risedronat Actavis lahko uporablja hkrati z dodajanjem estrogenov.

Sočasno uživanje zdravil, ki vsebujejo polivalentne katione (npr. kalcij, magnezij, železo in aluminij), ovira absorpcijo zdravila Natrijev risedronat Actavis (glejte poglavje 4.4).

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi natrijevega risedronata pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo Natrijev risedronat Actavis ne smete uporabljati med nosečnostjo.

Dojenje

Študije na živalih kažejo, da majhna količina natrijevega risedronata prehaja v materino mleko. Doječe ženske ne smejo uporabljati zdravila Natrijev risedronat Actavis.

Plodnost

Ni znano, ali zdravilo Natrijev risedronat Actavis vpliva na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Natrijev risedronat so raziskali v kliničnih preskušanjih III. faze, ki so zajela več kot 15.000 bolnikov. Večina neželenih učinkov, zabeleženih med kliničnimi študijami, je bila blagih do zmernih in po navadi niso zahtevali opustitve zdravljenja.

Spodaj so navedeni tisti neželeni učinki, opisani v kliničnih preskušanjih III. faze pri ženskah v pomenopavzi z osteoporozo, ki so do 36 mesecev jemale 5 mg natrijevega risedronata na dan (n = 5020) ali placebo (n = 5048), za katere velja, da so morda ali verjetno povezani z natrijevim risedronatom. Pri navedbah je uporabljena naslednja razvrstitev (v oklepaju so prikazane pojavnosti v primerjavi s placebom):

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 ($< 1/10.000$)

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni živčevja

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

Očesne bolezni

Občasni: iritis*

Bolezni prebavil

Pogosti: zaprtost (5,0 % v prim. s 4,8 %), dispepsija (4,5 % v prim. s 4,1 %), navzea (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 pojavnosti iz študij III. faze pri osteoporozi ni; pogostnosti temeljijo na neželenih učinkih, laboratorijskih izvidih ali ugotovitvah po ponovni uporabi iz prejšnjih kliničnih preskušanj.

Laboratorijske preiskave

Pri nekaterih bolnicah so opazali zgodnje, prehodno, asimptomatsko in blago zmanjšanje koncentracije kalcija in fosfata v serumu.

Po prihodu zdravila na trg so bili opisani naslednji dodatni neželeni učinki:

Očesne bolezni

Neznana: iritis, uveitis

Bolezni kože in podkožja

Neznana: preobčutljivostne in kožne reakcije, vključno z angioedemom, generaliziranim izpuščajem, urtikarijo in buloznimi kožnimi reakcijami, od katerih so bile nekatere hude, vključno s posameznimi primeri Stevens-Johnsonovega sindroma, toksične epidermalne nekrolize in levkocitoklastičnega vaskulitisa
izpadanje las.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki: atipični subtrohanterni in diafizni zlomi stegenice (neželeni razredni učinek bifosfonatov)

Neznana: osteonekroza čeljusti

Bolezni imunskega sistema

Neznana: anafilaktična reakcija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Neznana: resne bolezni jeter. V večini primerov, o katerih so poročali, so bolniki dobivali tudi druga zdravila, ki povzročajo bolezni jeter.

4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju prevelikega odmerjanja natrijevega risedronata ni specifičnih informacij.

Po izrazitem prevelikem odmerjanju je mogoče pričakovati znižanje vrednosti kalcija v serumu. Nekaterim bolnicam se lahko pojavijo tudi znaki in simptomi hipokalcemije. Mednje spadajo mravljinčenje okrog ust in parestezije, ki so najzgodnejši simptomi hipokalcemije, mišični krči, napadi, podobni epileptičnim, in lahko tudi smrtno nevarni zapleti, npr. laringospazem in motnje srčnega ritma.

Za vezavo natrijevega risedronata in zmanjšanje njegove absorpcije je treba dati mleko ali antacide z magnezijem, kalcijem ali aluminijem. V primeru znatno prevelikega odmerjanja pride v poštev izpiranje želodca za odstranitev neabsorbiranega natrijevega risedronata.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: difosfonati. Oznaka ATC: M05 BA07.

Natrijev risedronat je piridinilski difosfonat, ki se veže na hidroksiapatit v kosteh in zavre osteoklastno resorpcijo kosti. Presnovni obrat kosti se zmanjša, dejavnost osteoblastov in mineralizacija kosti pa se ohranita. V predkliničnih študijah je natrijev risedronat pokazal močno protiosteoklastno in protiresorptivno delovanje in je od odmerka odvisno povečal kostno maso in biomehanično moč okostja. Delovanje natrijevega risedronata so med farmakodinamičnimi in kliničnimi študijami potrdili z merjenjem

biokemičnih označevalcev presnovnega obrata kosti. Zmanjšanje biokemičnih označevalcev presnovnega obrata kosti so ugotovili v 1 mesecu in je bilo najizrazitejše po 3 do 6 mesecih.

Zdravljenje in preprečevanje pomenopavzalne osteoporoze

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

V kliničnem programu so raziskovali vpliv natrijevega risedronata na tveganje za zlome kolkov in vretenc; program je vključil ženske v zgodnji in pozni pomenopavzi, 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 za nove zlome vretenc in kolka so ocenili z analizo časa do prvega dogodka.

- Dve s placebom kontrolirani preskušanci (n = 3.661) sta zajeli ženske v pomenopavzi, mlajše od 85 let, ki so izhodiščno imele zlome vretenc. Triletna uporaba 5 mg natrijevega risedronata na dan je zmanjšala tveganje za nove zlome vretenc v primerjavi s kontrolno skupino. Pri ženskah, ki so imele vsaj 2 zloma vretenc, je bilo relativno zmanjšanje tveganja 49 %, pri tistih z vsaj 1 zlomom vretenc pa 41 % (z natrijevim risedronatom je bila pojavnost 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 dokazali 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 zmanjševanje telesne višine.
- Dve nadaljnji s placebom kontrolirani preskušanci sta zajeli ženske v pomenopavzi, starejše od 70 let, izhodiščno z in brez zlomov vretenc. Ženske v starosti od 70 do 79 let so bile vključene, če so imele vrednost T BMD stegneničnega vratu < -3 SD (izdelovalčev razpon, tj. $-2,5$ SD po 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 majhno mineralno gostoto kosti v stegneničnem vratu. Natrijev risedronat se je v primerjavi s placebom izkazal za statistično značilno učinkovitega le v kumulativni analizi obeh (2,5 mg in 5 mg) skupin. Naslednji rezultati temeljijo le na *a posteriori* analizi podskupin, opredeljenih po klinični praksi in trenutnih opredelitvah osteoporoze:
 - V podskupini bolnic z vrednostjo T BMD stegneničnega vratu $\leq -2,5$ SD (NHANES III) in izhodiščno z vsaj enim zlomom vretenc je 3 leta uporabljani natrijev risedronat zmanjšal tveganje za zlome kolka za 46 % v primerjavi s kontrolno skupino (pojavnost zlomov kolka v kombinirani skupini z 2,5 in 5 mg natrijevega risedronata je bila 3,8 %, v skupini s placebom pa 7,4 %).
 - Podatki kažejo, da je pri zelo starih (≥ 80 let) zaščita lahko manjša. Vzrok je morda dejstvo, da se z večjo starostjo povečuje pomen neskeletnih dejavnikov za zlom kolka. V teh preskušanjih so podatki, analizirani kot sekundarni opazovani dogodek, pokazali zmanjšanje tveganja za nove zlome vretenc pri bolnicah z majhno BMD stegneničnega vratu brez zloma vretenc in pri bolnicah z majhno BMD stegneničnega vratu z zlomom vretenc ali brez njega. Triletna uporaba 5 mg natrijevega risedronata na dan je v primerjavi s kontrolo povečala mineralno gostoto kosti (BMD) v ledvenem delu hrbtenice, stegneničnem vratu, trohantru in zapestju ter je preprečila izgubo kosti v srednjem delu koželjnice.
- Med enoletnim spremljanjem brez zdravljenja po 3 letih uporabe 5 mg natrijevega risedronata na dan je zaviralni učinek natrijevega risedronata na presnovni obrat kosti hitro izginil.
- Pri ženskah v pomenopavzi, ki so jemale estrogen, je 5 mg natrijevega risedronata na dan v primerjavi s samim estrogenom povečalo mineralno gostoto kosti (BMD) le v stegneničnem vratu in srednjem delu koželjnice.
- Biopsijski vzorci kosti žensk v pomenopavzi, ki so od 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 bila normalne lamelarne zgradbe in kostne mineralizacije. Ti podatki skupaj z manjšo pojavnostjo osteoporotičnih zlomov vretenc pri ženskah z osteoporozo 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 razjed ter razjed dvanajstnika ali požiralnika, čeprav so v redkih primerih pri prejemnicah natrijevega risedronata ugotovili duodenitis.

- V preskušanju, ki je pri ženskah s pomenopavzalne osteoporozo primerjalo jemanje zdravila pred zajtrkom z jemanjem ob drugih dnevnih časih, je bilo povečanje BMD ledvenega dela hrbtenice statistično večje pri uporabi pred zajtrkom.

Pri osteopeničnih ženskah v pomenopavzi se je natrijev risedronat izkazal superiornega placebu, kar zadeva povečanje BMD ledvenega dela hrbtenice po 12 in 24 mesecih.

S kortikosteroidi povzročena osteoporoz

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

- enoletno jemanje 5 mg natrijevega risedronata na dan v primerjavi s kontrolo ohrani ali poveča mineralno gostoto kosti (BMD) v ledvenem delu hrbtenice, stegneničnem vratu in trohantru.
- natrijev risedronat v odmerku 5 mg na dan je v kumulativnih analizah študij po 1 letu zmanjšal pojavnost zlomov vretenc (kontrolirano glede varnosti) v primerjavi s kontrolo.
- histološki pregled kostnih biopsij bolnic, ki so jemale kortikosteroide in 5 mg natrijevega risedronata na dan, ni odkril znakov motene mineralizacije.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost natrijevega risedronata so raziskovali v triletni študiji (randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana, multicentrična, enoletna študija vzporednih skupin, ki sledi dvoletnemu odprtemu zdravljenju) pri pediatričnih bolnikih, starih od 4 do manj kot 16 let, z blago do zmerno imperfektno osteogenezo. V tej študiji so bolniki, težki 10 do 30 kg dobivali 2,5 mg risedronata dnevno in bolniki, težki več kot 30 kg, so dobivali 5 mg risedronata dnevno.

Po zaključku eno leto trajajoče randomizirane, dvojno slepe, s placebom nadzorovane faze te študije so v skupini, ki je dobivala risedronat, ugotovili statistično pomembno povečanje mineralne gostote kosti v ledveni hrbtenici v primerjavi s skupino, ki je dobivala placebo. Vendar pa so v skupini bolnikov, ki je dobivala risedronat, ugotovili vsaj 1 nov morfometričen (rentgensko ugotovljen) zlom vretenc več kot v skupini, ki je dobivala placebo. V enem letu dvojno slepega obdobja je bil odstotek bolnikov, ki je poročal o kliničnih zlomih, v skupini z risedronatom 30,9% in 49,0% v placebo skupini. V odprtem obdobju, ko so vsi bolniki dobivali risedronat (od 12 do 36 meseca), je o kliničnih zlomih poročalo 65,3% bolnikov, randomiziranih v placebo skupini in 52,9% bolnikov, randomiziranih v skupini z risedronatom.

V celoti rezultati ne podpirajo uporabe natrijevega risedronata pri pediatričnih bolnikih z blago do zmerno imperfektno osteogenezo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Porazdelitev: povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnotežja pri človeku je 6,3 l/kg. Vezava na beljakovine v plazmi je okrog 24 %.

Biotransformacija: ni dokazov, da bi se natrijev risedronat sistemsko presnavljal.

Odstranjanje: približno pol absorbiranega odmerka se izloči z urinom 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 premo sorazmerna.

Neabsorbirani natrijev risedronat se nespremenjen izloči v blatu. Časovni potek koncentracije po peroralni uporabi ima tri faze odstranjanja s terminalnim razpolovnim časom 480 ur.

Posebne populacije

Starejši: biološka uporabnost, porazdelitev in odstranjevanje so pri starejših (> 60 let) podobni kot pri mlajših osebah.

Okvara ledvic: bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Risedronata ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min).

Uporabnice acetilsalicilne kisline/NSAID: med rednimi uporabnicami acetilsalicilne kisline ali NSAID (3 ali več dni na teden) je bila pojavnost neželenih dogodkov v zgornjih prebavilih pri bolnicah, ki so jemale risedronat, podobna kot pri kontrolnih bolnicah.

Etnične razlike: dokazano je, da je v japonski populaciji koncentracija risedronata v plazmi po uporabi 2,5 mg risedronata skoraj primerljiva koncentraciji v serumu po uporabi 5 mg pri belcih. Kot kaže, se risedronat zaradi etničnih razlik in farmakokinetike pri Japoncih absorbira učinkoviteje kot pri belcih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V toksikoloških študijah na podganah in psih so ugotovili 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 izpostavljenostih, za katere velja, da presegajo terapevtsko izpostavljenost pri človeku. Pri glodalcih so pogosto opazili draženje zgornjih dihal; pojavnost je bila odvisna od odmerka. Podobne učinke so opazili pri drugih difosfonatih. Med dolgotrajnejšimi študijami pri glodalcih so opazili tudi učinke na spodnja dihalna, vendar klinični pomen teh ugotovitev ni jasen. V študijah reprodukcijske toksičnosti so pri izpostavljenosti, ki je bila blizu klinični, opazili osifikacijske spremembe v prsnici in/ali lobanji fetusov tretiranih podgan ter hipokalcemijo in umrljivost pri tistih brejih samicah, ki so skotile. Med uporabo 3,2 mg/kg/dan pri podganah in 10 mg/kg/dan pri kuncih niso ugotovili znakov teratogenosti, a podatki so na voljo le za majhno število kuncev.

Testiranje večjih odmerkov so preprečili toksični učinki pri samicah-materah. Študije genotoksičnosti in kancerogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

magnezijev stearat
krospovidon
laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza

Filmska obloga:

hipromeloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
hidroksiopropilceluloza
makrogol 400
makrogol 8000
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz Al/PVC in vsebniki za tablete (iz HDPE), zaprti z zaskočno zaporko (iz LDPE) in zaščitnim obročkom.

Velikosti pakiranj:

Pretisni omoti: 7, 14, 28, 56 in 84 filmsko obloženih tablet.

Vsebniki za tablete: 30 in 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-2287/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

4.11.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.5.2013