

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

RISEDORA 35 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 35 mg natrijevega risedronata v obliki natrijevega risedronata hemipentahidrata (kar ustreza 32,5 mg risedronske kisline).

Pomožne snovi: laktoza monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele, bikonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "35" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje pomenopavzne osteoporoze za zmanjšanje nevarnosti zlomov vretenc. Zdravljenje razvite pomenopavzne osteoporoze za zmanjšanje nevarnosti zlomov kolka (glejte poglavje 5.1).

Zdravljenje osteoporoze pri moških, ki imajo visoko tveganje za zlome (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Optimalno trajanje zdravljenja osteoporoze z difosfonati še ni določeno. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Risedora je treba periodično ponovno oceniti glede na koristi in tveganja za posameznega bolnika, še posebno po 5 letih ali več uporabe.

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

Hrana ovira absorpcijo natrijevega risedronata. Za ustrezno absorpcijo morajo zato bolniki zdravilo Risedora vzeti:

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

Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru, da pozabijo vzeti odmerek, vzamejo eno tableto zdravila Risedora tisti dan, ko se spomnijo. Potem naj jemanje tablet nadaljujejo na tisti dan, ko so tableto vzeli običajno. Na isti dan ne smejo zaužiti dveh tablet.

Bolnik mora tablete pogoltniti cele; ne sme jih sesati ali žvečiti. Za lažji prehod tablete v želodec naj zdravilo Risedora zaužije stoje in s kozarcem navadne vode (≥ 120 ml). Bolnik še 30 minut po zaužitju tablete ne sme leči (glejte poglavje 4.4).

Če prehranski vnos kalcija in vitamina D ni zadosten, je treba razmisliti o uporabi njunih dodatkov.

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

To je dokazano tudi za zelo staro (75 let in več) populacijo po menopavzi.

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 jih bolniki ne smejo zaužiti sočasno z zdravilom Risedora (glejte poglavje 4.5). Da bi dosegli zaželeno učinkovitost, se je treba strogo držati priporočil za odmerjanje (glejte poglavje 4.2).

Učinkovitost bisfosfonatov pri zdravljenju osteoporoze je povezana z majhno mineralno kostno gostoto 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 natrijevim risedronatom, pri zelo starih osebah (>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 upočasnijo 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, ki natrijev risedronat predpiše, 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 Risedora. Druge motnje presnove kosti in mineralov (tj. moteno delovanje obščitnic, hipovitaminozo D) je treba zdraviti hkrati z začetkom zdravljenja z zdravilom Risedora.

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.

Med zdravljenjem se je treba pri teh bolnikih po možnosti 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 prekinitve 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.

Atipični zlom stegenice

Pri zdravljenju z difosfonati, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze, so poročali o atipičnih subtrohanternih zlomih stegenice in zlomih diafize stegenice. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavljajo kjerkoli na stegenici, od mesta tik pod malim trohanterjem do tik nad suprakondilarno grčo. Zlomi so se pojavljali po minimalni poškodbi ali brez nje. Nekateri bolniki občutijo bolečino v stegnu ali dimljah, ki je pogosto povezana z značilnostmi stresnega zloma in se pojavi več tednov ali mesecev pred pojavom popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski; zato je treba pri bolnikih, ki so utrpeli zlom srednjega dela stegenice in se zdravijo z difosfonati, pregledati tudi kontralateralno stegenico. Poročali so tudi o slabem celjenju teh zlomov. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z difosfonati do pregleda, na katerem bo ovrednoteno razmerje med koristmi in tveganji za posameznega bolnika.

Bolnikom je treba svetovati, naj v času zdravljenja z difosfonati sporočijo kakršnekoli bolečine v stegnu, kolku ali dimljah, vsakega bolnika z navedenimi simptomi pa je treba pregledati glede nepopolnega zloma stegenice.

Med zdravljenjem z bisfosfonati je treba bolnikom svetovati, da poročajo o kakršnikoli bolečini v stegnu, kolku ali dimljah, in da se bolnike s takimi simptomi pregleda za nepopolni zlom stegenice.

To zdravilo vsebuje laktozo v obliki laktoze monohidrat. 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 študij interakcij ni bilo, a med kliničnimi preskušnji niso odkrili klinično pomembnih interakcij z drugimi zdravili. V študijah III. faze vsakodnevnega jemanja natrijevega risedronata pri osteoporozi je acetilsalicilno kislino uporabljalo 33% bolnic in nesteroidne antirevmatike 45% bolnic. V študiji III. faze z jemanjem enkrat na teden pri ženskah po menopavzi pa je acetilsalicilno kislino uporabljalo 57% bolnic in nesteroidne antirevmatike 40% bolnic. Med rednimi uporabnicami acetilsalicilne kisline ali nesteroidnih antirevmatikov (3 ali več dni na teden) je bila incidenca neželenih učinkov v zgornjih prebavilih pri bolnicah, ki so dobivale natrijev risedronat, podobna kot v kontrolni skupini.

Če je primerno, je natrijev risedronat mogoče uporabljati sočasno z dodajanjem estrogena (samo pri ženskah).

Sočasno uživanje zdravil, ki vsebujejo polivalentne katione (npr. kalcij, magnezij, železo in aluminij), ovira absorpcijo zdravila Risedora (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 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o jemanju natrijevega risedronata pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Nosečnice ne smejo jemati zdravila Risedora.

Dojenje

Študije na živalih kažejo, da majhna količina natrijevega risedronata prehaja v materino mleko. Doječe ženske ne smejo jemati zdravila Risedora.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Opazili niso nobenih učinkov 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 zmerno hudih in ponavadi niso zahtevali opustitve zdravljenja.

Spodaj so navedeni tisti neželeni učinki, opisani v kliničnih preskušanjih III. faze pri pomenopavznih ženskah z osteoporozo, ki so do 36 mesecev uporabljale natrijev risedronat 5 mg/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 incidence 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 prebavi

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 osteoporozni ni; pogostnosti temeljijo na neželenih učinkih, laboratorijskih izvidih oz. ugotovitvah po ponovni uporabi iz prejšnjih kliničnih preskušanj.

V enoletni dvojno slepi multicentrični študiji, ki je primerjala 5 mg natrijevega risedronata na dan (n=480) in 35 mg natrijevega risedronata na teden (n=485) pri pomenopavznih ženskah z osteoporozo, sta bila profila varnosti in prenašanja podobna. Poročali so o naslednjih dodatnih učinkih, za katere so raziskovalci ocenili, da so morda ali verjetno povezani z zdravilom (incidenca večja v skupini s 35 mg natrijevega risedronata kot v skupini s 5 mg natrijevega risedronata): gastrointestinalne motnje (1,6% v prim. z 1,0%) in bolečine (1,2% v prim. z 0,8%).

V 2-letni študiji pri moških z osteoporozo sta bila celotna varnost in prenašanje podobna v skupini, ki je dobivala zdravilo, in skupini, ki je dobivala placebo. Neželeni pojavi so bili skladni s tistimi, ki so bili že ugotovljeni pri ženskah.

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

Po prihodu zdravil z zdravilno učinkovino natrijev risedronat na trg 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 levkocitoklasičnega vaskulitisa, izpadanje las.

Bolezni imunskega sistema: anafilaktična reakcija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov :

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

Po prihodu zdravil z zdravilno učinkovino natrijev risedronat na trg so bile opisane naslednje dodatne neželene učinke (redka pogostnost):

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva: atipični subtrohanterni in diafizni zlomi stegenice (neželeni učinek razreda bisfosfonatov).

4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju prevelikega odmerjanja z natrijevim risedronatom 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 znatno prevelikega odmerjanja pride v poštev izpiranje želodca za odstranitev neabsorbiranega natrijevega risedronata.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje bolezni kosti, difosfonati (bisfosfonati)

Oznaka ATC: M05 BA07

Natrijev risedronat je piridinilski bisfosfonat, ki se veže na hidroksiapatit v kosteh in zavre osteoklastno resorpcijo kosti. Kostna premena se zmanjša, dejavnost osteoplastov 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 kostne premene. V študijah žensk po menopavzi so zmanjšanje biokemičnih označevalcev kostne premene ugotovili v 1 mesecu in je bilo najizrazitejše po 3 do 6

mesecih. Zmanjšanje biokemičnih označevalcev kostne premene po 12 mesecih je bilo podobno pri natrijevem risedronatu 35 mg in natrijeven risedronatu 5 mg vsak dan.

V študiji pri moških z osteoporozo so najzgodnejše zmanjšanje biokemičnih označevalcev kostne premene zabeležili po 3 mesecih in so ga še vedno ugotovili po 24 mesecih.

Zdravljenje 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 povečuje s številom dejavnikov tveganja.

Na podlagi učinkov na povprečno spremembo mineralne kostne gostote (MKG) v ledveni hrbtenici so v enoletni dvojno slepi multicentrični študij pomenopavznih žensk z osteoporozo dokazali, da je natrijev risedronat 35 mg (n=485) enakovreden natrijevemu risedronatu 5 mg na dan (n=480).

Klinični program z natrijevim risedronatom enkrat na dan 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 preskušanci (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 bilo 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 ob 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 vključili pomenopavzne ženske, starejše od 70 let, z in brez zlomov vretenc izhodiščno. Ženske v starosti od 70 do 79 let so bile vključene, če so imele vrednost T MKG stegneničnega vratu <-3 SD (izdelovalcev 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 stegneničnem vratu. Statistična značilnost učinkovitosti risedronata v primerjavi s placebom je dosežena le s hkratnim zajetjem 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 stegneničnega vratu $<-2,5$ SD (NHANES III) in vsaj enim zlomom vretenc izhodiščno 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 tega je morda dejstvo, da se z večjo starostjo povečuje pomen neskeletnih dejavnikov za zlom kolka. V teh preskušanjih so podatki, analizirani kot sekundarni končni cilji, pokazali zmanjšanje tveganja za nove zlome vretenc pri bolnicah z majhno MKG stegneničnega vratu brez zloma vretenc in pri bolnicah z majhno MKG stegneničnega 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 je ohranil kostno gostoto v srednjem delu koželjnice.
- Med enoletnim spremljanjem brez zdravljenja po treh letih zdravljenja s 5 mg natrijevega risedronata na dan je zaviralni učinek natrijevega risedronata na kostno premeno hitro izginil.
- Biopsični vzorci kosti pomenopavznih žensk, ki so 2 do 3 leta dobivale 5 mg natrijevega risedronata na dan, so pokazali pričakovano zmerno zmanjšanje kostne premene. Kost, nastala med zdravljenjem z natrijevim risedronatom, je bila normalne lamelarne zgradbe in kostne mineralizacije. Ti podatki

skupaj z zmanjšano incidenco 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.

Zdravljenje osteoporoze pri moških

V 2-letni dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 284 bolnikih (starostni razpon: od 36 do 84 let; natrijev risedronat 35 mg je prejelo 191 bolnikov) se je natrijev risedronat v odmerku 35 mg enkrat na teden izkazal za učinkovitega pri moških z osteoporozo. Vsi bolniki so dobivali dodatni kalcij in vitamin D.

Povečanje MKG so opazili že 6 mesecev po začetku zdravljenja z natrijevim risedronatom. Natrijev risedronat v odmerku 35 mg na teden je po 2 letih zdravljenja v primerjavi s placebom povzročil povprečno povečanje MKG v ledveni hrbtenici, stegneničnem vratu, trohantru in celotnem kolku.

Učinkovitost za zmanjšanje zlomov v tej študiji ni bila dokazana.

Učinek natrijevega risedronata na kosti (povečanje MKG in zmanjšanje kostne premene) je pri moških in ženskah podoben.

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

Absorpcija po peroralnem odmerku je razmeroma hitra (t_{max} ~1 ura) in v raziskovanem območju (študija posamičnega odmerka od 2,5 do 30 mg; študije več odmerkov od 2,5 do 5 mg na dan in do 50 mg na teden) ni odvisna od odmerka. Povprečna peroralna biološka uporabnost tablete je 0,63%; če je natrijev risedronat zaužit s hrano, se zmanjša. Biološka uporabnost je pri moških in ženskah podobna.

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnotežja 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 polovica 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. Med ledvičnim očistkom in očistkom kreatinina obstaja premorsorazmerje. Neabsorbirani 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 antirevmatikov: Med rednimi uporabnicami acetilsalicilne kisline ali nesteroidnih antirevmatikov (3 ali več dni na teden) je bila incidenca neželenih učinkov v zgornjih prebavilih pri bolnicah, ki so dobivale natrijev risedronat, podobna kot v kontrolni skupini.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V toksikoloških študijah 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 izpostavljenostih, za katere velja, da presegajo terapevtsko izpostavljenost pri človeku. Pri glodalcih so pogosto opazili draženje zgornjih dihal z incidenco, ki je bila odvisna od odmerka. Podobne učinke so opazili pri drugih bisfosfonatih. Med dolgotrajnejšimi študijami pri glodalcih so opazili tudi učinke na spodnja dihalna, vendar klinični pomen teh ugotovitev ni jasn. 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. Ob odmerkih 3,2 mg/kg/dan pri podganah in 10 mg/kg/dan pri kuncih ni bilo dokazov o teratogenosti, vendar so podatki 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: mikrokrystalna celuloza (E460)
predgelirani škrob
krospovidon
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga: hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
laktoza monohidrat
makrogol 4000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s pretisnim omotom iz PVC/PE/PVDC in aluminijaste folije po 4 (1 x 4) ali 12 (1 x 12) tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Clinres Farmacija d.o.o.
Einspielerjeva ulica 6
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-251/12 (pakiranje po 4 filmsko obložene tablete)
5363-I-252/12 (pakiranje po 12 filmsko obloženih tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

1.2.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11.3.2011