

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

### Risedronat Galex 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.

Pomožne snovi: 2,0 mg laktoze monohidrata v vsaki tableti.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. Farmaceutska oblika

filmsko obložena tableta

Bele, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako »35« na eni strani in s premerom 11,2 mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje pomenopavzne osteoporoze z namenom zmanjšati tveganje za zlome vretenc. Zdravljenje razvite pomenopavzne osteoporoze z namenom zmanjšati tveganje za zlome kolka (glejte poglavje 5.1).

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

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočeni odmerek za odrasle je ena 35 mg tableta peroralno enkrat na teden. Tableto je treba vzeti vedno na isti dan v tednu. Hrana vpliva na absorpcijo natrijevega risedronata, zato morajo bolniki za zagotovitev ustrezne absorpcije zdravilo Risedronat Galex jemati:

- pred zajtrkom: najmanj 30 minut pred prvim dnevnim obrokom, drugim zdravilom ali pijačo (razen navadne vode).

Bolnike je treba opozoriti, da naj v primeru izpuščenega običajnega odmerka, eno tablete zdravila Risedronat Galex vzamejo tisti dan, ko se spomnijo, da so pozabili vzeti zdravilo. Naprej naj jemljejo po eno tableto na teden ob dnevih, ko so jo običajno jemali. Istega dne ne smejo vzeti dveh tablet.

Tableto je treba pogoltniti celo in se je ne sme sesati ali žvečiti. Za lažji prehod tablete v želodec je treba zdravilo Risedronat Galex zaužiti v pokončnem (stoječem ali sedečem) položaju s kozarcem navadne vode ( $\geq 120$  ml). Bolniki še 30 minut po zaužitju tablete ne smejo leči (glejte poglavje 4.4).

Če je vnos kalcija in vitamina D s hrano nezadosten, je treba pretehtati uporabo ustreznih dodatkov.

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

*Starejši:* Ker je bila biološka uporabnost, porazdelitev in izločanje zdravila pri starejših ( $\geq 60$  let) podobna kot pri mlajših osebah, prilagoditev odmerka ni potrebna. To je bilo dokazano tudi pri zelo stari populaciji 75 in več let starih žensk v pomenopavzi.

*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 katerikoli pomožno snov.

Hipokalcemija (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost in dojenje.

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

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hrana, pijače (razen navadne vode) ter zdravila, ki vsebujejo polivalentne katione (kot so kalcij, magnezij, železo in aluminij), ovirajo absorpcijo difosfonatov in se zato ne smejo uporabljati hkrati z natrijevim risedronatom (glejte poglavje 4.5). Da bi dosegli želeno učinkovitost, je potrebno strogo upoštevanje priporočil za odmerjanje (glejte poglavje 4.2).

Učinkovitost difosfonatov pri zdravljenju pomenopavzne osteoporoze je povezana z nizko mineralno kostno gostoto in/ali prevalentnim zlomom.

Visoka starost ali klinični dejavniki tveganja za zlom sami po sebi niso zadosten povod za pričetek zdravljenja osteoporoze z difosfonatom. Dokazov, ki bi podpirali učinkovitost difosfonatov, vključno z zdravilom Risedronat Galex, pri zelo starih ženskah (>80 let) je malo (glejte poglavje 5.1).

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

- Pri bolnikih, ki imajo bolezen požiralnika, ki upočasnijo prehod skozi požiralnik ali praznjenje požiralnika v anamnezi (npr. striktura ali ahalazija).
- Pri bolnikih, ki po zaužitju tablete ne morejo ostati pokonci najmanj 30 minut.
- Če se risedronat daje bolnikom z aktivnimi ali nedavnimi težavami s požiralnikom ali s težavami gornjega gastrointestinalnega trakta.

Zdravniki, ki takšnim bolnikom predpišejo zdravilo morajo bolnike posebej opozoriti, kako pomembno je, da upoštevajo navodila za odmerjanje in da so pozorni na vsakršne znake ali simptome možne reakcije na požiralniku. Bolnike je treba opozoriti, da v primeru pojava simptomov draženja požiralnika, kot so npr. disfagija, bolečina pri požiranju, retrosternalna bolečina ali nov pojav oz. poslabšanje zgage, pravočasno poiščejo zdravniško pomoč.

Hipokalcemijo je treba zdraviti pred pričetkom terapije z natrijevim risedronatom. Druge motnje presnove kosti in mineralov (npr. motnje delovanja obščitnice, hipovitaminozo D) je treba zdraviti ob pričetku terapije z natrijevim risedronatom.

Pri bolnikih z rakom, zdravljenih po terapevtskih shemah, ki so vključevale primarno intravensko aplicirane difosfonate, je bila opisana osteonekroza čeljustnice, v glavnem v povezavi z ekstrakcijo zoba in/ali lokalno okužbo (vključno z osteomielitisom). Številni od teh bolnikov so prejeli tudi kemoterapijo in kortikosteroide. Prav tako so o osteonekrozi čeljustnice poročali pri bolnikih z osteoporozo, ki so dobivali difosfonate peroralno.

Pri bolnikih s sočasnimi dejavniki tveganja (npr. rakom, kemoterapijo, radioterapijo, kortikosteroidi ali s slabo ustno higieno) je treba pred zdravljenjem z difosfonati opraviti zobozdravstveni pregled, vključno z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi.

Med zdravljenjem naj se ti bolniki po možnosti izognejo invazivnim zobozdravstvenim posegom. Pri bolnikih, ki med jemanjem difosfonatov razvijejo osteonekrozo čeljustnice, lahko kirurški zobozdravstveni poseg poslabša stanje. Za bolnike, ki potrebujejo zobozdravstvene posege, ni na razpolago podatkov o tem, ali prekinitve zdravljenja z difosfonati zmanjša tveganje za osteonekrozo čeljustnice.

Načrt vodenja posameznega bolnika naj temelji na klinični presoji lečečega zdravnika z ozirom na individualno oceno razmerja med koristjo in tveganjem.

*Atipičen zlom stegnenice*

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.

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

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Formalnih študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli, vendar med kliničnimi preskušnji niso odkrili nobenih klinično pomembnih interakcij z drugimi zdravili. V študijah o uporabi risedronata pri osteoporozi (raziskave faze III) so poročali o sočasni uporabi acetilsalicilne kisline ali nesteroidnih antirevmatikov pri 33 % oziroma pri 45 % bolnikov. V študiji faze III, v kateri so ženske po menopavzi jemale zdravilo enkrat tedensko, 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 se zdi primerno, se zdravilo Risedronat Galex lahko uporablja sočasno z nadomestnim estrogenskim zdravljenjem (samo za ženske).

Sočasno uživanje zdravil, ki vsebujejo polivalentne katione (kot so kalcij, magnezij, železo in aluminij), bo oviralo absorpcijo natrijevega risedronata (glejte poglavje 4.4).

Natrijev risedronat se sistemsko ne presnavlja, ne inducira citokrom P450 encimov in ima majhno stopnjo vezave na beljakovine.

#### **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.

Natrijev risedronat se med nosečnostjo in pri doječih materah ne sme uporabljati.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso opazili.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Natrijev risedronat so raziskovali v kliničnih preskušanjih faze III, ki so vključevala preko 15.000 bolnikov. Večina neželenih učinkov, opaženih v teku kliničnih preskušanj, je bila blagih do zmernih in običajno ni zahtevala prekinitve zdravljenja.

Spodaj so naštetih neželeni pojavi, zabeleženi v kliničnih preskušanjih faze III pri ženskah po menopavzi z osteoporozo, ki so se do 36 mesecev zdravile s 5 mg natrijevega risedronata na dan (n = 5020) ali dobivale placebo

(n = 5048), in za katere velja, da so morda ali verjetno povezani z natrijevim risedronatom. Navedeni so v skladu z naslednjim dogovorom (incidence v primerjavi s placebom so prikazane v oklepajih): zelo pogosto ( $\geq 1/10$ ), pogosto ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasno ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), redko ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zelo redko ( $< 1/10.000$ ).

*Bolezni živčevja:*

Pogosto: glavobol (1,8 % v primerjavi z 1,4 %)

*Očesne bolezni:*

Občasno: iritis\*

*Bolezni prebavil:*

Pogosto: zaprtje (5,0 % v primerjavi s 4,8 %), dispepsija (4,5 % v primerjavi s 4,1 %), navzeja (4,3 % v primerjavi s 4,0 %), bolečine v trebuhu (3,5 % v primerjavi s 3,3 %), driska (3,0 % v primerjavi z 2,7 %). Občasno: gastritis (0,9 % v primerjavi z 0,7 %), ezofagitis (0,9 % v primerjavi z 0,9 %), disfagija (0,4 % v primerjavi z 0,2 %), duodenitis (0,2 % v primerjavi z 0,1 %), razjeda požiralnika (0,2 % v primerjavi z 0,2 %)

Redko: glositis ( $< 0,1$  % v primerjavi z 0,1 %), striktura požiralnika ( $< 0,1$  % v primerjavi z 0,0 %)

*Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:*

Pogosto: bolečine v mišicah in kosteh (2,1% v primerjavi z 1,9%)

*Preiskave:*

Redko: nenormalni testi jetrne funkcije\*

\* Relevantnih incidenc iz kliničnih preskušanj faze III pri osteoporozi ni; pogostnosti temeljijo na neželenih učinkih / laboratorijskih izvidih / ugotovitvah ob ponovni uporabi iz prejšnjih kliničnih preskušanj.

V enoletni dvojno slepi multicentrični študiji, ki je primerjala odmerke 5 mg natrijevega risedronata enkrat na dan (n = 480) in 35 mg natrijevega risedronata enkrat na teden (n = 485) pri pomenopavznih ženskah z osteoporozo, sta bila profila varnosti in prenašanja zdravila 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 primerjavi z 1,0 %) in bolečine (1,2 % v primerjavi z 0,8 %).

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

*Laboratorijski izvidi:* Pri nekaterih bolnikih so opazili zgodnje, prehodno, asimptomatsko in blago zmanjšanje koncentracije kalcija in fosfata v serumu.

Naslednje dodatne neželene reakcije so bile opažene v obdobju po prihodu zdravila na tržišče (pogostnost neznan):

*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 reakcije na koži, nekatere od teh hude, vključno s posameznimi primeri Stevens-Johnsonovega 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 katera je znano, da povzročajo motnje v delovanju jeter.

Med izkušnjami v obdobju trženja so poročali o naslednjih neželenih učinkih (pogostnost je redka): atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice (za difosfonate značilen neželeni učinek).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

O zdravljenju prevelikega odmerjanja natrijevega risedronata ni specifičnih podatkov.

Ob izrazito prevelikem odmerku je mogoče pričakovati padeč ravni kalcija v serumu. Pri nekaterih od teh bolnikov se lahko pojavijo znaki in simptomi hipokalcemije.

Za vezavo risedronata in zmanjšanje absorpcije natrijevega risedronata naj prizadeti zaužije mleko ali antacide z magnezijem, kalcijem ali aluminijem. V primeru izrazito prevelikega odmerka pride za odstranitev neabsorbiranega natrijevega risedronata v poštev izpiranje želodca.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: difosfonati  
ATC oznaka: M05 BA07

Natrijev risedronat je piridinilski difosfonat, ki se veže na hidroksiapatit v kosteh in zavre z osteoklasti posredovano resorpcijo kosti. Kostna premena se zmanjša, dejavnost osteoblastov in mineralizacija kosti pa ostaneta ohranjeni. V predkliničnih študijah je natrijev risedronat pokazal močno protiosteoklastno in protiresorpcijsko delovanje in je v odvisnosti od odmerka povečal kostno maso in biomehanično moč okostja. Delovanje natrijevega risedronata je bilo potrjeno z merjenjem biokemičnih pokazateljev kostne premene med farmakodinamičnimi in kliničnimi študijami. Zmanjšanje biokemičnih pokazateljev kostne premene so opazili v 1 mesecu in je doseglo svoj vrh v 3 do 6 mesecih. V 12 mesecih je bilo zmanjšanje biokemičnih pokazateljev kostne premene pri risedronatu 35 mg na teden in risedronatu 5 mg enkrat na dan podobno.

Zmanjšanje biokemičnih pokazateljev kostne premene pri moških z osteoporozo so najprej opazili po 3 mesecih in ga še vedno zaznali po 24 mesecih.

#### ***Zdravljenje in preprečevanje pomenopavzne osteoporoze:***

Pomenopavzna osteoporozna je povezana s številnimi dejavniki tveganja, med drugim z majhno kostno maso, nizko mineralno gostoto kosti, zgodnjo menopavzo, s kajenjem v anamnezi in z anamnezo osteoporoze v družini. Klinična posledica osteoporoze so zlomi. Tveganje za zlome narašča z naraščanjem števila 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 risedronat v odmerku 35 mg na teden (n = 485) enakovreden risedronatu 5 mg na dan (n = 480).

Klinični program je proučeval vpliv natrijevega risedronata na tveganje za zlome kolka in vretenc; vključeval je ženske zgodaj in pozno v pomenopavzi, z zlomom in brez njega. Proučevali so dnevna odmerka 2,5 mg in 5 mg in vse skupine, tudi kontrolne, so dobivale kalcij in vitamin D (ob nizkih izhodiščnih koncentracijah). 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, z zlomom vretenc na začetku preskušanj. Natrijev risedronat je v odmerku 5 mg na dan v obdobju 3 let 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 že ob koncu prvega leta zdravljenja. Korist je bila dokazana tudi pri ženskah, ki so imele na začetku raziskave več zlomov. 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 zajeli ženske po menopavzi, starejše od 70 let, z ali brez zloma vretenc na začetku raziskave. Ženske v starosti od 70 do 79 let so bile vključene v raziskavo, če so imele vrednost T MKG stegneničnega vratu  $< -3$  SD (izdelovalčev razpon, tj.  $-2,5$  SD z uporabo NHANES III) in vsaj en dodaten dejavnik tveganja. Ženske, stare 80 let ali več so bile lahko vključene v raziskavo na podlagi vsaj enega neskeletnega dejavnika tveganja za zlom kolka ali na osnovi majhne mineralne kostne gostote stegneničnega vratu. Statistična značilnost učinkovitosti natrijevega risedronata v primerjavi s placebom je dosežena le ob kumulativni obravnavi 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 na začetku preiskave je natrijev risedronat, ki so ga bolnice jemale 3 leta, 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 placebo skupini 7,4 %).
  - Podatki nakazujejo, da utegne biti zaščita pri zelo starih bolnicah ( $> 80$  let) manjša. To je lahko posledica naraščanja pomena neskeletnih dejavnikov tveganja za zlom kolka z naraščajočo starostjo. 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 zlomom vretenc ali brez njih.
- Natrijev risedronat v odmerku 5 mg na dan v obdobju 3 let je v primerjavi s kontrolno skupino povečal mineralno kostno gostoto (MKG) v ledveni hrbtenici, stegneničnem vratu, trohantru in zapestju ter preprečil izgubo kosti v srednjem delu koželjnice.
- V enoletnem obdobju brez terapije po treh letih zdravljenja z natrijevim risedronatom v odmerku 5 mg na dan je zaviralni učinek natrijevega risedronata na hitrost kostne premene hitro izzvenel.
- Pri biopsiji odvzeti vzorci kosti pomenopavznih žensk, ki so bile 2 do 3 leta zdravljene s 5 mg natrijevega risedronata na dan, so pokazali pričakovano zmerno zmanjšanje kostne premene. Kost, ki je nastala med zdravljenjem z natrijevim risedronatom, je imela normalno lamelarno strukturo in normalno kostno mineralizacijo. Ti podatki skupaj z zmanjšano incidenco z osteoporozo povezanih zlomov vretenc pri ženskah z osteoporozo po vsem sodeč kažejo, da zdravilo nima škodljivega učinka na kakovost kosti.
- Endoskopski izvidi številnih bolnic s številnimi zmernimi do hudimi gastrointestinalnimi težavami niso niti pri bolnicah, ki so jemale natrijev risedronat, niti pri kontrolni skupini pokazali znakov z zdravljenjem povezanih razjed na želodcu, dvanajstniku ali požiralniku, čeprav so v skupini, ki je dobivala natrijev risedronat, občasno opažali duodenitis.

### **Zdravljenje osteoporoze pri moških:**

V 2-letni dvojno slepi s placebom nadzorovani študiji pri 284 bolnikih (starostni razpon: od 36 do 84 let; natrijev risedronat 35 mg je prejelo 191 bolnikov) je natrijev risedronat v odmerku 35 mg enkrat na teden dokazal učinkovitost 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:* Po peroralni uporabi je absorpcija razmeroma hitra ( $t_{\max} \sim 1$  ura) in v raziskovanem območju (študija posameznega odmerka od 2,5 do 30 mg, študija večjih odmerkov 2,5 do 5 mg na dan in do 50 mg na teden) neodvisna od odmerka. Povprečna peroralna biološka uporabnost tablete znaša 0,63 % in se zmanjša ob zaužitju natrijevega risedronata s hrano. Biološka uporabnost je pri moških in ženskah podobna.

*Porazdelitev:* Povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pri ljudeh znaša 6,3 l/kg. vezava na beljakovine v plazmi je okrog 24 %.

*Metabolizem:* Ni dokazov o sistemskem presnavljanju natrijevega risedronata.

*Izločanje:* Približno polovica absorbiranega odmerka se izloči z urinom v 24 urah, 85 % intravenskega odmerka pa je mogoče najti v urinu še po 28 dneh. Povprečni ledvični očistek je 105 ml/min, povprečni celotni očistek pa znaša 122 ml/min; razlika gre verjetno na račun očiščevalca zaradi adsorpcije na kost. Ledvični očistek ni odvisen od koncentracije. Ledvični očistek in očistek kreatinina sta premosorazmerna. Neabsorbirani natrijev risedronat se v nespremenjeni obliki izloči z blatom. Po peroralni uporabi časovni potek koncentracije kaže tri faze izločanja s končnim razpolovnim časom 480 ur.

Posebne skupine:

*Starejši:* Prilagoditev odmerka ni potrebna.

*Uporabniki acetilsalicilne kisline / nesteroidnih antirevmatikov:* Med rednimi uporabniki acetilsalicilne kisline ali nesteroidnih antirevmatikov (3 ali več dni na teden) je bila incidenca neželenih dogodkov v zgornjih prebavilih pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z risedronatom, podobna kot pri bolnikih v kontrolni skupini.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

V toksikoloških raziskavah pri podganah in psih so opazili od odmerka odvisne toksične učinke natrijevega risedronata na jetra, v prvi vrsti so se kazali 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 se uporabljajo pri človeku. Pri glodavcih so pogosto opazili od odmerka odvisno incidenco draženja zgornjih dihalnih poti. Podobne učinke so opazili pri drugih difosfonatih. Med dolgotrajnejšimi študijami pri glodavcih so opazili tudi učinke na spodnje dihalne poti, vendar klinični pomen teh ugotovitev ni jasn. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja 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 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:* predgelirani škrob (koruzni)  
mikrokristalna celuloza



*Filmska obloga:* krosponidon  
magnezijev stearat  
hipromeloza  
laktoza monohidrat  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 4000

## **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**

Vrsta ovojnine: Neprozorni pretisni omoti iz PVC/PE/PVDC/aluminija v kartonski škatli.

Velikost pakiranja: Pakiranja po 1, 2, 4, 10, 12 ali 16 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih navodil.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

GALEX d.d.

Tišinska ulica 29g

9000 Murska Sobota

Slovenija

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

škatla s 4 filmsko obloženimi tabletami (1 x 4 tablet v pretisnem omotu) 5363-I-1787/10

škatla z 12 filmsko obloženimi tabletami (3 x 4 tablete v pretisnem omotu) 5363-I-1788/10

## **9. DATUM PRIDOBITVE / PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

04.05.2009

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

31. 03. 2012