

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Actonel 75 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg natrijevega risedronata (kar ustreza 69,6 mg risedronske kisline).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Ovalna, rožnata filmsko obložena tableta, velikosti 11,7 x 5,8 mm z oznako RSN na eni in 75 mg na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje osteoporoze pri pomenopavznih ženskah s povečanim tveganjem zlomov (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek za odrasle je ena 75 mg tableta peroralno dva zaporedna dneva na mesec. Bolnica mora prvo tableto vzeti vsak mesec na isti dan, drugo tableto pa naslednji dan.

Posebne populacije

Starostniki

Prilagoditev odmerka ni potrebna, ker so biološka uporabnost, porazdelitev in izločanje pri starostnikih (> 60 let) podobni kot pri mlajših osebah. To je dokazano tudi za zelo staro (75 let in več) populacijo po menopavzi.

Okvara ledvic

Bolnicam z blago do zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnicah s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek manjši od 30 ml/min) je uporaba natrijevega risedronata kontraindicirana (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).

Način uporabe

- Hrana in polivalentni kationi (glejte poglavje 4.5) ovirajo absorpcijo natrijevega risedronata. Za zagotovitev ustrezne absorpcije mora bolnica zato zdravilo Actonel 75 mg vzeti pred zajtrkom – vsaj 30 minut pred prvim zaužitjem hrane, kakšnega drugega zdravila ali pijače (razen navadne vode) tisti dan. Navadna voda je edina pijača, ki se jo lahko

zaužije s tableto Actonel 75 mg. Potrebno je vedeti, da nekatere mineralne vode vsebujejo višjo koncentracijo kalcija in naj se zato ne uporabljajo (glejte poglavje 5.2).

- Bolnici je treba naročiti, da naj v primeru, če pozabi vzeti odmerek zdravila Actonel 75 mg, vzame eno tableto zdravila Actonel 75 mg naslednje jutro po dnevu, ko se spomni, razen če je v naslednjih 7 dneh že čas, da vzame predvidena odmerka za naslednji mesec, nato pa naj z jemanjem tablet Actonel 75 mg dva zaporedna dneva na mesec nadaljuje na tisti dan, ko jih je jemala običajno.
- Če bo bolnica v naslednjih 7 dneh vzela predvidena odmerka zdravila Actonel 75 mg za naslednji mesec, mora počakati in vzeti predvidena odmerka, nato pa z jemanjem zdravila Actonel 75 mg dva zaporedna dneva vsak mesec nadaljevati po prvotni shemi.
- Bolnica v istem tednu ne sme vzeti treh tablet.

Bolnica mora tableto pogoltniti celo; ne sme jo sesati ali žvečiti. Za lažji prehod tablete v želodec naj zdravilo Actonel 75 mg zaužije v pokončnem položaju 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 razmisliti o uporabi njunih dodatkov.

Optimalno trajanje zdravljenja osteoporoze z bisfosfonati ni ugotovljeno. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja je treba redno ocenjevati, upošteva je koristi in možna tveganja risedronata za vsakega posameznega bolnika, še zlasti po uporabi 5 let ali več.

4.3 Kontraindikacije

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

Hipokalcemija (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost in dojenje.

Huda okvara ledvic (kreatininski očistek < 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 bolnice ne smejo zaužiti sočasno z zdravilom Actonel 75 mg (glejte poglavje 4.5). Za doseg želene učinkovitosti je treba zdravilo jemati natančno po navodilih (glejte poglavje 4.2).

Pri zdravljenju osteoporoze je učinkovitost bisfosfonatov povezana z majhno mineralno kostno gostoto in/ali prevalentnim zlomom. Visoka starost ali klinični dejavniki tveganja za zlom sami niso razlog za začetek zdravljenja osteoporoze z bisfosfonatom.

Pri zelo starih osebah (> 80 let) so dokazi o učinkovitosti bisfosfonatov, vključno z natrijevim risedronatom, omejeni (glejte poglavje 5.1).

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

- Pri bolnicah z anamnezo bolezni požiralnika, ki upočasnijo prehod skozenj ali njegovo praznjenje (npr. striktura ali ahalazija).
- Pri bolnicah, ki po zaužitju tablete ne morejo ostati pokonci vsaj 30 minut.
- Če se risedronat da bolnicam z aktivnimi ali nedavnimi ezofagealnimi problemi ali s problemi gornjega gastrointestinalnega trakta (vključno z dokazanim Barrettovim požiralnikom).

Zdravnik mora takšne bolnice posebej opozoriti, kako pomembno je, da upoštevajo navodila za odmerjanje in da so pozorni na znake možne reakcije požiralnika. Bolnice 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 75 mg. Druge motnje presnove kosti in mineralov (npr. moteno delovanje obščitnic, hipovitaminoza D) je treba zdraviti hkrati z začetkom zdravljenja z zdravilom Actonel 75 mg.

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

Pri bolnicah s sočasnimi dejavniki tveganja (npr. rak, zdravljenje s kemoterapijo, z obsevanjem ali s kortikosteroidi ali slaba ustna higiena), je treba pred zdravljenjem z bisfosfonati opraviti zobozdravstveni pregled, vključno z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi.

Med zdravljenjem se je treba pri teh bolnicah po možnosti izogniti invazivnim zobozdravstvenim posegom. Kirurški posegi v ustni votlini lahko poslabšajo stanje bolnic, ki se jim med zdravljenjem z bisfosfonati pojavi osteonekroza čeljustnice. Za bolnice, ki potrebujejo zobozdravstvene posege, ni podatkov o tem ali prekinitev zdravljenja z bisfosfonatom zmanjša tveganje za osteonekrozo čeljustnice. Načrt vodenja posamezne bolnice mora temeljiti na klinični presoji lečečega zdravnika, upoštevaje individualno oceno koristi in tveganja.

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

Atipični zlomi stegenice

Med zdravljenjem z bisfosfonati so bili opisani atipični subtrohanterni in diafizni zlomi stegenice, predvsem pri bolnikih, ki so prejeli dolgotrajno zdravljenje za osteoporozo. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavijo kjerkoli na stegenici, od tik pod malim trohanтром do tik nad suprakondilarno razširitvijo. Ti zlomi se pojavijo po minimalni travmi ali povsem brez nje. Nekateri bolniki imajo bolečine v stegnu ali dimljah, pogosto hkrati z znaki stresnega zloma na slikah, že več tednov ali mesecev pred nastankom popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski. Zato je treba bolnikom, ki prejemajo bisfosfonate in imajo zlom debla stegenice, pregledati tudi drugo stegenico. Opisano je tudi slabo celjenje teh zlomov. Pri bolnikih s sumom na atipičen zlom stegenice je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z bisfosfonatom, dokler ni opravljena ocena bolnikovega stanja. Pri tem je treba upoštevati individualno oceno koristi in tveganja.

Med zdravljenjem z bisfosfonatom je treba bolnikom naročiti, naj povedo za vsako bolečino v stegnu, kolku ali dimljah, bolnike, ki imajo takšne simptome, pa je treba oceniti glede nepopolnega zloma stegenice.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli, vendar pa med kliničnimi študijami niso odkrili klinično pomembnih interakcij z drugimi zdravili.

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.

V študijah faze III vsakodnevnega jemanja natrijevega risedronata pri osteoporozi je acetilsalicilno kislino uporabljalo 33 % bolnic, nesteroidna protivnetna zdravila pa 45 % bolnic. V študiji faze III, ki je pri ženskah po menopavzi primerjala uporabo 75 mg dva zaporedna dneva na mesec in 5 mg na dan, so poročali, da je acetilsalicilno kislino/nesteroidna protivnetna zdravila uporabljalo 54,8 % bolnic. Delež bolnic z neželenimi učinki v zgornjih prebavilih je bil enak ne glede na uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil in acetilsalicilne kisline.

Če je primerno, se natrijev risedronat lahko uporablja sočasno z dodajanjem estrogena.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Actonel nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Natrijev risedronat so raziskovali v kliničnih študijah faze III, ki so zajele več kot 15.000 bolnikov. Večina neželenih učinkov, zabeleženih med kliničnimi študijami, je bila blagih do zmerno hudih in zaradi njih zdravljenja običajno ni bilo treba prekiniti.

Spodaj so navedeni tisti neželeni učinki, opisani v kliničnih študijah faze III pri ženskah po menopavzi z osteoporozo, ki so do 36 mesecev uporabljale natrijev risedronat v odmerku 5 mg/dan (n = 5.020) ali placebo (n = 5.048), za katere velja, da so morda ali verjetno povezani z natrijevim risedronatom. Pri navedbah je uporabljen naslednji dogovor (v oklepaju je navedena pojavnost v primerjavi s placebom): zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$; $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$) in 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 %), 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 rezultati testov jetrne funkcije*.

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

V 2-letni dvojno slepi multicentrični študiji, ki je primerjala 5 mg natrijevega risedronata na dan (n = 613) in 75 mg tablete natrijevega risedronata dva zaporedna dneva na mesec (n = 616) pri ženskah po menopavzi z osteoporozo, je bil celotni profil varnosti podoben. Poročali so o naslednjih dodatnih učinkih, za katere so raziskovalci ocenili, da so morda ali verjetno povezani z zdravilom (pojavnost večja v skupini s 75 mg natrijevega risedronata kot v skupini s 5 mg natrijevega risedronata):

Bolezni prebavil

Pogosti: erozivni gastritis (1,5% v prim. z 0,8%), bruhanje (1,3 % v prim. z 1,1 %)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: artralgijska (1,5 % v prim. z 1,0 %), kostna bolečina (1,1% v prim. z 0,5%) in bolečina v ekstremiteti (1,1% v prim. z 0,5%).

Splošne težave

Občasni: reakcija akutne faze, kot povišana telesna temperatura in/ali gripi podobno stanje (v 5 dneh po prejemu prvega odmerka) (0,6% v prim. z 0%).

Laboratorijski izvidi

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

Med uporabo po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali še o naslednjih dodatnih neželenih učinkih (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 poročanih primerov so bolniki jemali tudi druga zdravila, za katera je znano, da povzročajo motnje v delovanju jeter.

Med uporabo v obdobju trženja so bili opisani naslednji učinki:

Redki: Atipični subtrohanterni in diafizni zlomi stegenice (neželeni učinek bisfosfonatov kot skupine).

Zelo redki: Osteonekroza zunanjega slušnega kanala (neželjeni učinek skupine bisfosfonatov).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Posebni podatki o zdravljenju v primeru prevelikega odmerjanja natrijevega risedronata niso na voljo.

Po znatno 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: difosfonati (difosfonat = bisfosfonat) Oznaka ATC: M05BA07.

Mehanizem delovanja

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.

Farmakodinamični učinki

V predkliničnih študijah je natrijev risedronat pokazal močno protiosteoklastno in protiresorpcijsko delovanje in je od odmerka odvisno povečal kostno maso in biomehansko 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. V 2-letni študiji je bilo zmanjšanje biokemičnih označevalcev kostne premene (s kolagenom prečno povezan N telopeptid v urinu in kostno specifična alkalna fosfataza v serumu) po 24 mesecih uporabe natrijevega risedronata v obliki 75 mg tablet dva zaporedna dneva na mesec podobno kot pri uporabi natrijevega risedronata v obliki 5 mg tablet na dan.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravljenje pomenopavzne osteoporoze:

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

Na podlagi učinkov na povprečni odstotek spremembe mineralne kostne gostote (MKG) v ledveni hrbtenici so v 2-letni dvojno slepi multicentrični študiji žensk po menopavzi z osteoporozo dokazali, da je bila uporaba natrijevega risedronata v odmerku 75 mg dva zaporedna dneva na mesec (n = 524)

enakovredna uporabi natrijevega risedronata v odmerku 5 mg na dan ($n = 527$). Pri obeh skupinah so po 6,12 in 24 mesecih ugotovili statistično pomembno povečanje povprečnega odstotka MKG v ledveni hrbtenici v primerjavi z izhodiščem.

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 nadzorovani študiji ($n = 3.661$) sta zajeli ženske po menopavzi, 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, se je relativno tveganje zmanjšalo za 49 %, pri tistih z vsaj 1 zlomom vretenc pa za 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 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 nadzorovani študiji sta vključili ženske po menopavzi, starejše od 70 let, z zlomi vretenc v izhodišču ali brez. Ženske v starosti od 70 do 79 let so bile vključene, če so imele vrednost T MKG stegneničnega vratu < -3 SD (izdelovalčev razpon, tj. $-2,5$ SD z uporabo NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) 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. Statistično pomembna 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 $\leq -2,5$ SD (NHANES III) in vsaj enim zlomom vretenc ob izhodišču je 3 leta uporabljeni natrijev risedronat zmanjšal tveganje za zlome kolka za 46 % v primerjavi s kontrolno skupino (pojavnost zlomov kolka v kombinirani skupini z 2,5 mg in 5 mg natrijevega risedronata je bila 3,8 %, v placebni pa 7,4 %).
 - Podatki kažejo, da je zaščita pri zelo starih osebah (≥ 80 let) lahko manjša. Vzrok tega je morda dejstvo, da se z večjo starostjo povečuje pomen neskeletnih dejavnikov za zlom kolka.
 - V teh študijah so podatki, analizirani kot sekundarni opazovani dogodki, 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 zlomi vretenc ali brez.
- 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.
- Biopični vzorci kosti žensk po menopavzi, ki so se 2 do 3 leta zdravile s 5 mg natrijevega risedronata na dan, so pokazali pričakovano zmerno zmanjšanje kostne premene. Kost, nastala med zdravljenjem z natrijevim risedronatom, je bila normalne lamelarne strukture in kostne mineralizacije. Ti podatki skupaj z zmanjšano pojavnostjo osteoporoznih 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.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost natrijevega risedronata so preučevali v 3-letni študiji (randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano, multicentrično preskušanje dveh paralelnih skupin, ki je trajalo 1 leto, nato pa je sledilo 2-letno obdobje odprtega zdravljenja) pri pediatričnih bolnikih, starih od 4 do manj kot 16 let, ki so imeli blago do zmerno imperfektno osteogenezo. Bolniki, težki 10-30 kg, so dobivali 2,5 mg risedronata na dan, bolniki, ki so bili težji od 30 kg, pa so dobivali 5 mg risedronata na dan.

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, ki je dobivala risedronat, ugotovili povečano število bolnikov z vsaj 1 novim morfometričnim (rentgenografsko ugotovljen) zlomom vretenc v primerjavi s skupino, ki je dobivala placebo. V eno leto trajajoči dvojno-slepi fazi študije je v skupini, ki je dobivala risedronat, zlome imelo 30,9 % bolnikov, v skupini, ki je dobivala placebo, pa 49 % bolnikov. V fazi odprtega preskušanja, ko so vsi bolniki dobivali risedronat (od 12. do 36. meseca), so zlome ugotovili pri 65,3 % bolnikov, ki so bili v začetku randomizirani v skupino, ki je dobivala placebo in pri 52,9 % bolnikov, ki so na začetku jemali risedronat. V celoti rezultati ne podpirajo uporabe natrijevega risedronata pri pediatričnih bolnikih z blago do zmerno imperfektno osteogenezo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem odmerku je absorpcija razmeroma hitra ($t_{max} \sim 1$ ura). V razponu raziskovanih odmerkov (študija z enkratnim odmerkom od 2,5 do 30 mg; študije s ponavljajočimi se odmerki od 2,5 do 5 mg na dan in do 75 mg dva zaporedna dneva na mesec) ni bila odvisna od odmerka. Povprečna peroralna biološka uporabnost tablete je 0,63 %, pri jemanju natrijevega risedronata skupaj s hrano pa se zmanjša. V primerjavi s 4-urnim postom po zaužitju odmerka se je biološka uporabnost zmanjšala za 50% če je bil zajtrk zaužit 30 minut oz. 30%, če je bil zajtrk zaužit 1 uro po zaužitju tablete risedronata. Zaužitje 75 mg tablete s trdo vodo (vodo, ki vsebuje visoke vrednosti kalcija) zmanjša biološko uporabnost za 60% v primerjavi z mehko vodo. Biološka uporabnost je pri moških in ženskah podobna.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

O sistemski presnovi natrijevega risedronata ni dokazov.

Izločanje

Približno polovica absorbiranega odmerka se izloči z urinom v 24 urah, 85 % intravenskega odmerka so zasledili v urinu po 28 dneh. Povprečni ledvični očistek je 105 ml/min, povprečni skupni očistek pa 122 ml/min; razlika gre verjetno na račun očistka zaradi adsorpcije v kosteh. Ledvični očistek ni odvisen od koncentracije. Med ledvičnim in kreatininskim očistkom obstaja premo sorazmerje. Neabsorbirani natrijev risedronat se nespremenjen izloči z blatom. Po peroralni uporabi ima časovni potek koncentracije tri eliminacijske faze s terminalnim razpolovnim časom 480 ur.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Bolniki, ki se zdravijo z acetilsalicilno kislino/nesteroidnimi protivnetnimi zdravili

Pri bolnikih, ki so redno uporabljali acetilsalicilno kislino ali nesteroidna protivnetna zdravila (3 dni na teden ali več), je bila pojavnost neželenih učinkov v zgornjih prebavilih pri zdravljenju z natrijevim risedronatom podobna kot v kontrolni skupini (glejte poglavje 4.5).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V toksikoloških študijah so pri podganah in psih ugotavljali od odmerka odvisne toksične učinke natrijevega risedronata na jetra, predvsem 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, ki so presegle terapevtsko izpostavljenost pri človeku. Pri glodavcih so pogosto opazili draženje zgornjih dihalnih poti, pri čemer je bila pojavnost odvisna od odmerka. Podobne učinke so opazili pri drugih bisfosfonatih. Med dolgotrajnejšimi študijami so pri glodavcih opazili tudi učinke na spodnja dihala, 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. Pri 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:

mikrokristalna celuloza,
Krosповidon A,
magnezijev stearat.

Filmska obloga:

hipromeloza,
Makrogol 400, makrogol 8000,
hidroksipropilceluloza,
brezvodni koloidni silicijev dioksid,
titanov dioksid (E171),
rdeči železov oksid (E172).

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

Pretisni omoti iz prozornega PVC/aluminijske folije v kartonskih škatlah.
Pretisni omoti po 2, 4, 6, ali 8 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Zentiva, k.s.,
U Kabelovny 130,
Dolní Měcholupy,
102 37 Prague 10,
Češka

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

H/08/00115/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 09. 01. 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 08. 10. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19. 01. 2021