POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Actonel Combi 35 mg + 1.000 mg / 880 i.e. filmsko obložene tablete + šumeča zrnca

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 35 mg natrijevega risedronata, kar ustreza 32,5 mg risedronske kisline.
Ena vrečica šumečih zrnc vsebuje 1000 mg kalcija, kar ustreza 2500 mg kalcijevega karbonata in 22 mikrogramov (880 i.e.) holekalciferola (vitamina D_3).

Pomožne snovi z znanim učinkom
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 126,0 mg laktoze monohidrat, kar ustreza 119,7 mg laktoze.
Ena vrečica šumečih zrnc vsebuje 163 mg kalija, 1,7 mg saharoze, in 1,1 mg sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta
Ovalna, svetlooranžna filmsko obložena tableta z oznako RSN na eni in 35 mg na drugi strani.

Šumeča zrnca
Bela šumeča zrnca.

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).

Zdravilo Actonel Combi je namenjeno le bolnicam, pri katerih se na osnovi individualne presoje oceni, da je s količino kalcija in vitamina D_3, ki jo zdravilo vsebuje, njuno dodajanje zadostno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Actonel Combi je kombinirano zdravilo, ki ga sestavljajo 35 mg filmsko obložena tableta ali tablete zdravila Actonel in vrečice s kalcijem/vitaminom D_3 v škatli.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek za odrasle je 1 Actonel 35 mg tableta, ki jo bolnica vzame na prvi dan. Naslednji dan začne jemati vsebino 1 vrečice s kalcijem/vitaminom D_3 na dan, ki jih jemlje 6 dni. Takšno 7-dnevno zaporedje jemanja, ki se začne z Actonel 35 mg tableto, se nato ponavlja vsak teden.

Posebne populacije

Starejši

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 (očistek kreatinina, manjši od 30 ml/min) je uporaba natrijevega risedronata in kalcija/vitamina D_3 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

Actonel 35 mg (svetlooranžna tableta):

Bolnica mora Actonel 35 mg tableto vzeti peroralno vsak teden na isti dan.
Hrana ovira absorpcijo natrijevega risedronata. Za zagotovitev ustrezne absorpcije mora bolnica Actonel 35 mg tableto vzeti

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

Bolnica mora tableto pogoltniti celo; ne sme jo sesati ali žvečiti. Za lažji prehod tablete v želodec naj Actonel 35 mg tableto 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).

Kalcij/vitamin D_3 (vrečica)

Bolnica mora vsebino vrečice s kalcijem/vitaminom D_3 jemati vsak dan, 6 dni v tednu. Z jemanjem začne naslednji dan, ko je vzela Actonel 35 mg tableto. Vsebino vrečice mora stresti v kozarec navadne vode, premešati in vsebino po prenehanju šumenja takoj izpiti.

Bolnici je treba naročiti, da naj v primeru, če pozabi vzeti Actonel 35 mg tableto, tableto vzame naslednji dan zjutraj v skladu z navodili za jemanje. V tem primeru mora vsebino vrečice s kalcijem/vitaminom D_3 vzeti naslednji dan. Bolnici je treba naročiti, da tableto in vsebino vrečice ne sme nikoli vzeti na isti dan.

Bolnici je treba naročiti, da naj v primeru, če pozabi vzeti vsebino vrečice s kalcijem/vitaminom D_3, nadaljuje z jemanjem vsebine ene vrečice na dan, z jemanjem pa naj začne na tisti dan, ko se spomni. Bolnici je treba naročiti, da na isti dan ne sme vzeti vsebine dveh vrečic. Po koncu tedenskega cikla naj bolnica vse morebiti neporabljene vrečice s kalcijem/vitaminom D_3 zavrže.

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

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Hipokalciemija (glejte poglavje 4.4).
Hiperkalciemija.
Hiperkalciurija.
Bolezni in/ali stanja (kot prolongirana imobilizacija), ki imajo za posledico hiperkalcemijo in/ali hiperkalciurijo.
Nefrolitiaza.
Nosečnost in dojenje.

Huda okvara ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min).
Hipervitaminoza D.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Natrijev risedronat
Hrana in pijače (razen navadne vode) ter zdravila, ki vsebujejo polivalentne katione (npr. kalcij, magnezij, železo ali aluminij) ovirajo absorpcijo natrijevega risedronata in jih bolnica ne sme zaužiti sočasno (glejte poglavje 4.5). Tableto natrijevega risedronata (svetlooranžna tableta) mora bolnica vzeti najmanj 30 minut preden tisti dan prvič zaužije hrano, druga zdravila ali pijačo (glejte poglavje 4.2).

Pri zdravljenju pomenopavzne osteoporoze je učinkovitost bisfosfonatov povezana z majhno mineralno kostno gostoto (MKG) [vrednost T v področju kolka ali ledvene hrbtenice ≤ -2,5 standardne deviacije (SD)] in/ali prevalentnim zlomom.

Visoka starost ali klinični dejavniki tveganja za zlom sami niso zadosten razlog za začetek zdravljenja osteoporoze z bisfosfonatom. Pri zelo starih ženskah (> 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 daje bolnikom z aktivnimi ali nedavnimi problemi s požiralnikom ali s problemi gornjega gastrointestinalnega trakta (vključno z dokazanim Barrettovim požiralnikom).

Zdravnik mora takšnim bolnicam posebej pojasniti pomen natančnega upoštevanja navodil za uporabo in da so pozorni na znake možne reakcije požiralnika. Bolnike je potrebno opozoriti, da v primeru draženja požiralnika, kot npr. disfagija, bolečina pri požiranju, retrosternalna bolečina ali nov pojav oz. poslabšanje zgage, pravočasno poiščejo zdravniško pomoč.

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

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 prejemali 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 zunanjega slušnega kanala, večinoma pri dolgoročnem zdravljenju. Med možne dejavnike tveganja za osteonekrozo zunanjega slušnega kanala spadajo uporaba steroidov in kemoterapija in/ali lokalni dejavniki tveganja, kot sta okužba in poškodba. Možnost osteonekroze zunanjega slušnega kanala je treba upoštevati pri bolnikih, ki prejemajo bisfosfonate in pri katerih se pojavljajo simptomi bolezni ušesa, vključno s kroničnimi vnetji ušesa.

Atipični zlomi stegnenice
Med zdravljenjem z bisfosfonati so bili opisani atipični subtrohanterni in diafizni zlomi stegnenice, predvsem pri bolnikih, ki so prejemali dolgotrajno zdravljenje za osteoporozo. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavijo kjerkoli na stegnenici, od tik pod malim trohantrom 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 stegnenice. Zlomi so pogosto obojestranski. Zato je treba bolnikom, ki prejemajo bisfosfonate in imajo zlom debla stegnenice, pregledati tudi drugo stegnenico. Opisano je tudi slabo celjenje teh zlomov. Pri bolnikih s sumom na atipičen zlom stegnenice 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 stegnenice.

Pri bolnicah z blago do zmerno okvaro ledvic ali anamnezo absorpcijske ali ledvične hiperkalciurije, nefrokalcinoze, ledvičnih kamnov ali hipofosfatemije, je treba redno nadzirati delovanje ledvic in vrednosti kalcija ter fosfatov v serumu in urinu.

Tablete Actonel Combi vsebujejo laktozo in natrij

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, zmanjšano celokupno aktivnostjo laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktaze ne smejo jemati tega zdravila.

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

Kalcijev karbonat/vitamin D_3:
Pri bolnicah z okvaro delovanja ledvic je treba vitamin D_3 uporabljati previdno in nadzirati učinek na vrednosti kalcija in fosfatov. Upoštevati je treba tveganje za kalcifikacijo mehkih tkiv. Pri bolnicah s hudo ledvično insuficienco je presnova vitamina D v obliki holekalciferola motena, zato je treba uporabiti drugo obliko vitamina D (glejte poglavje 4.3)

Med dolgotrajnim zdravljenjem je treba spremljati vrednosti serumskega kalcija in s pomočjo serumskega kreatinina nadzirati delovanje ledvic. Nadziranje je še posebej pomembno pri starejših bolnicah, ki se sočasno zdravijo s kardiotoničnimi glikozidi ali diuretiki (glejte poglavje 4.5), in bolnicah, ki so zelo nagnjene k tvorbi kamnov. Zdravljenje je treba omejiti ali prekiniti, če vrednost kalcija v urinu preseže 7,5 mmol/24 h (300 mg/24h). V primeru hiperkalcemije ali znakov okvare delovanja ledvic, je treba zdravljenje z vrečicami s kalcijem/vitaminom D_3 prekiniti.

Pri predpisovanju drugih zdravil, ki vsebujejo vitamin D, je treba upoštevati odmerek vitamina D_3 v vrečicah. Dodatne odmerke kalcija ali vitamina D je treba uporabljati pod skrbnim zdravniškim nadzorom. V tem primeru je treba pogosto nadzirati vrednosti serumskega kalcija in izločanje kalcija z urinom.

Pri bolnicah s sarkoidozo je zaradi možne povečane presnove vitamina D do njegovih aktivnih presnovkov potrebna previdnost pri uporabi vrečic s kalcijem/vitaminom D_3. Pri teh bolnicah je treba nadzirati vrednosti serumskega kalcija in izločanje kalcija z urinom.

Pri nepokretnih bolnicah z osteoporozo je zaradi tveganja za hiperkalcemijo potrebna previdnost pri uporabi vrečic s kalcijem/vitaminom D_3. Zdravljenje s kalcijem /vitaminom D bo morda potrebno prekiniti v primeru daljše nepokretnosti, ponovno pa se ga lahko uvede šele, ko bolnica ponovno postane mobilna.

Zrnca kalcija/vitamina D3 vsebujejo sorbitol, saharozo, kalij in natrij

To zdravilo vsebuje 1,1 mg sorbitola na vsako vrečko.

Bolnice z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila. Lahko je škodljivo za zobe.

To zdravilo vsebuje 4,2 mmol kalija (163 mg) na vsako vrečico. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki imajo zmanjšano funkcijo ledvic ali pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom kalija.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vsako vrečico, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Natrijev risedronat
Formalnih študij medsebojnega delovanja z natrijevim risedronatom niso izvedli, vendar pa med kliničnimi preskušanji 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 z jemanjem enkrat na teden je acetilsalicilno kislino uporabljalo 57 % bolnic, nesteroidna protivnetna zdravila pa 40 % bolnic. Pri bolnicah, ki so prejemale natrijev risedronat in redno uporabljale acetilsalicilno kislino ali nesteroidna protivnetna zdravila (3 dni na teden ali več), je bila pojavnost neželenih učinkov v zgornjih prebavilih podobna kot v kontrolni skupini.

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

Kalcijev karbonat/vitamin D_3
Tiazidni diuretiki zmanjšajo izločanje kalcija z urinom. Pri sočasni uporabi tiazidnih diuretikov je zaradi večjega tveganja za hiperkalcemijo treba redno nadzirati vrednosti serumskega kalcija.

Sistemski kortikosteroidi zmanjšajo absorpcijo kalcija. Pri sočasni uporabi bo odmerek kalcija morda treba povečati.

Kalcijev karbonat lahko pri sočasni uporabi vpliva na absorpcijo tetraciklinov. Tetracikline je zato treba uporabljati vsaj dve uri pred ali štiri do šest ur po peroralni uporabi kalcijevega karbonata/vitamina D_3.

Med zdravljenjem s kalcijem v kombinaciji z vitaminom D_3 lahko hiperkalciemija poveča toksičnost kardiotoničnih in drugih glikozidov (nevarnost aritmij). Pri takšnih bolnicah je treba nadzirati tako elektrokardiogram (EKG) kot vrednosti serumskega kalcija.

Natrijev fluorid je treba v primeru sočasne uporabe uporabiti vsaj tri ure pred uporabo kalcijevega karbonata/vitamina D_3, ker se absorpcija iz prebavil lahko zmanjša.

Oksalna kislina (najdemo jo v špinači in rabarbari) in fitična kislina (najdemo jo v polnozrnatih žitaricah) lahko zaradi tvorbe netopnih spojin s kalcijevimi ioni zavirata absorpcijo kalcija. Bolnica kalcijevih pripravkov ne sme vzeti dve uri po uživanju hrane, bogate z oksalno ali fitično kislino.

Pri sočasnem zdravljenju z ionsko izmenjevalnimi smolami, kot je holestiramin, ali z odvajali, kot je parafinsko olje, se lahko absorpcija vitamina D iz prebavil zmanjša.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

To zdravilo je kontraindicirano med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Natrijev risedronat:
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.

Kalcijev karbonat/vitamin D_3:
Med nosečnostjo dnevni vnos ne sme preseči 1.500 mg kalcija in 600 i.e. holekalciferola (15 µg vitamina D_3). Ni dokazov, da bi bil vitamin D v terapevtskih odmerkih za človeka teratogen. Pri študijah na živalih so pri visokih odmerkih vitamina D opazili vpliv na sposobnost za razmnoževanje. Pri nosečnicah se je treba izogibati prevelikemu odmerjanju kalcija in vitamina D, saj je bila permanentna hiperkalciemija povezana z neželenimi učinki pri razvijajočem se plodu. Kalcij in vitamin D_3 prehajata v materino mleko. Nosečnice in doječe matere šumečih zrnc zdravila Actonel Combi ne smejo jemati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Natrijev risedronat:
Natrijev risedronat so preučevali v kliničnih preskušanjih faze III, ki so zajela več kot 15.000 bolnikov. Večina neželenih učinkov, zabeleženih med kliničnimi preskušanji, je bila blagih do zmerno hudih in zaradi njih zdravljenja običajno ni bilo treba prekiniti.

Spodaj so navedeni tisti neželeni učinki, opisani v kliničnih preskušanjih 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 (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100; < 1/10), občasni (≥ 1/1000; < 1/100), redki (≥ 1/10 000; < 1/1000) 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 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 ženskah po menopavzi z osteoporozo, sta bila celotna profila varnosti in prenašanja podobna. Poročali so o naslednjih dodatnih učinkih, za katere so raziskovalci ocenili, da so morda ali verjetno povezani z zdravilom (pojavnost 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 bolečina (1,2 % v prim. z 0,8 %).

Laboratorijski izvidi
Pri nekaterih bolnicah so opažali 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 (pogostnost neznana):

Očesne bolezni
Iritis, uveitis, orbitalno vnetje

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva
Osteonekroza čeljustnice.

Bolezni kože in podkožja
Preobčutljivostne in kožne reakcije, vključno z angioedemom, generaliziranim izpuščajem, urtikarijo in buloznimi kožnimi reakcijami, ki so bile v posameznih primerih 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 katere je znano, da povzročajo motnje v delovanju jeter.

Med uporabo v obdobju trženja so bili opisani naslednji učinki:
Redki: Atipični subtrohanterni in diafizni zlomi stegnenice (neželeni učinek bisfosfonatov kot skupine).
Zelo redki: Osteonekroza zunanjega slušnega kanala (neželeni učinek skupine bisfosfonatov).

Kalcijev karbonat/vitamin D_3
Neželeni učinki so v nadaljevanju navedeni glede na organski sistem in pogostnost in sledijo dogovoru: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100; < 1/10), občasni (≥ 1/1000; < 1/100), redki (≥ 1/10 000; < 1/1000) in zelo redki (< 1/10 000).

Presnovne in prehranske motnje
Občasni: hiperkalciemija in hiperkalciurija.

Bolezni prebavil
Redki: obstipacija, flatulenca, navzea, bolečine v trebuhu in driska.

Bolezni kože in podkožja
Redki: srbenje, izpuščaj in urtikarija.

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
Javna agencija 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

Natrijev risedronat
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.

Kalcijev karbonat/vitamin D_3
Posledica prevelikega odmerjanja sta lahko hipervitaminoza, hiperkalciurija in hiperkalciemija. Simptomi hiperkalcemije lahko vključujejo anoreksijo, žejo, navzeo, bruhanje, obstipacijo, bolečine v trebuhu, šibkost mišic, utrujenost, duševne motnje, polidipsijo, poliurijo, bolečine v kosteh, nefrokalcinozo, ledvične kamne in, v hudih primerih, motnje srčnega ritma. Posledica ekstremne hiperkalcemije je lahko koma in smrt. Posledica persistentno visokih koncentracij kalcija je lahko ireverzibilna poškodba ledvic in kalcifikacija mehkih tkiv.

Zdravljenje hiperkalcemije
Zdravljenje s kalcijem je treba prekiniti. Prekiniti je treba tudi zdravljenje s tiazidnimi diuretiki, litijem, vitaminom A, vitaminom D_3 in kardiotoničnimi glikozidi. Izpiranje želodca pri bolnicah z motnjo zavesti. Rehidracija in glede na resnost posamezno ali kombinirano zdravljenje z diuretiki Henlejeve zanke, bisfosfonati, kalcitoninom in kortikosteroidi. Nadzirati je treba serumske elektrolite, delovanje ledvic in diurezo. V hudih primerih je treba nadzirati EKG in centralni venski tlak.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina:
Difosfonati (difosfonati = bisfosfonati), kombinacije Oznaka ATC: M05BB04

Natrijev risedronat
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. Zmanjšanje biokemičnih označevalcev kostne premene so ugotovili v 1 mesecu in je bilo najizrazitejše po 3 do 6 mesecih. Zmanjšanje biokemičnih označevalcev kostne premene je bilo po 12 mesecih pri uporabi natrijevega risedronata v odmerku 35 mg podobno kot pri uporabi natrijevega risedronata v odmerku 5 mg vsak 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, 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 študiji žensk po menopavzi z osteoporozo dokazali, da je natrijev risedronat v odmerku 35 mg (n = 485) enakovreden natrijevemu risedronatu v odmerku 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 nadzorovani preskušanji (n = 3661) 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 preskušanji 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 učinkovitost natrijevega 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 ob izhodišču 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 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 preskušanjih 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 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.
- Bioptični 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 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.

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.

Kalcijev karbonat/vitamin D_3
V primeru pomanjkanja kalcija peroralno dodajanje kalcija podpira remineralizacijo skeleta.
Vitamin D_3 poveča absorpcijo kalcija iz črevesa.

Uporaba kalcija in vitamina D_3 zavira s pomanjkanjem kalcija povzročeno povečano izločanje paratiroidnega hormona (PTH), ki povzroča večjo resorpcijo kosti.

Klinična študija, izvedena pri hospitaliziranih bolnicah s pomanjkanjem vitamina D, je pokazala, da se je po šestmesečnem dnevnem jemanju šumečih zrnc s 1.000 mg kalcija/880 i.e. holekalciferola vrednost 25-hidroksiliranega presnovka vitamina D_3 normalizirala, sekundarni hiperparatiroidizem pa zmanjšal.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Natrijev risedronat:
Absorpcija
Po peroralnem odmerku je absorpcija natrijevega risedronata razmeroma hitra (t_{max} ~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 50 mg na teden) ni bila odvisna od odmerka. Povprečna peroralna

biološka uporabnost tablete je 0,63 %, pri jemanju natrijevega risedronata skupaj s hrano pa se zmanjša. Biološka uporabnost je pri moških in ženskah podobna.

Porazdelitev
Povprečni volumen porazdelitve natrijevega risedronata 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 natrijevega risedronata 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 populacije
Starejši
Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Uporabnice acetilsalicilne kisline/nesteroidnih protivnetnih zdravil
Med rednimi uporabnicami acetilsalicilne kisline ali nesteroidnih protivnetnih zdravil (3 ali več dni na teden) je bila incidenca neželenih učinkov v zgornjih prebavilih pri bolnicah, ki so jemale natrijev risedronat, podobna kot pri kontrolnih bolnicah (glejte poglavje 4.5).

Kalcijev karbonat
Absorpcija
Med raztapljanjem kalcijeva sol, ki jo vsebujejo šumeča zrnca, preide v kalcijev citrat. Kalcijev citrat se dobro absorbira, približno 30 % do 40 % zaužitega odmerka.

Porazdelitev in biotransformacija
99 % kalcija se v telesu nahaja v trdnih strukturah kosti in zob. Preostali 1 % se nahaja v znotrajcelični in zunajcelični tekočini. Približno 50 % skupnega kalcija v krvi je v fiziološko aktivni ionizirani obliki, od tega približno 10 % v obliki kompleksov s citrati, fosfati ali drugimi anioni, preostalih 40 % pa je vezanega na proteine, predvsem albumin.

Izločanje
Kalcij se izloča z blatom, urinom in znojem. Izločanje preko ledvic je odvisno od glomerulne filtracije in tubulne reabsorpcije kalcija.

Vitamin D_3
Absorpcija
Vitamin D se hitro absorbira v tankem črevesju.

Porazdelitev in biotransformacija
Holekalciferol in njegovi presnovki se v krvi nahajajo vezani na specifični globulin. Holekalciferol se v jetrih s hidroksilacijo pretvori v aktivno obliko 25-hidroksiholekalciferol, ta pa nato v ledvicah v 1,25 hidroksiholekalciferol. 1,25 hidroksiholekalciferol je presnovek, ki je odgovoren za povečanje absorpcije kalcija. Nepresnovljen vitamin D se nalaga v maščobnem in mišičnem tkivu.

Izločanje
Vitamin D se izloča z blatom in urinom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Natrijev risedronat
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 presegale terapevtsko izpostavljenost pri človeku. Pri glodavcih so pogosto opažali draženje zgornjih dihalnih poti, pri čemer je bila pojavnost odvisna od odmerka. Podobne učinke so opažali pri drugih bisfosfonatih. Med dolgotrajnejšimi študijami so pri glodavcih opažali tudi učinke na spodnja dihala, vendar klinični pomen teh ugotovitev ni jasen. V študijah reprodukcijske toksičnosti so pri izpostavljenosti, ki je bila blizu klinični, opažali osifikacijske spremembe v prsnici in/ali lobanji zarodkov 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.

Kalcijev karbonat/vitamin D_3
Pri študijah na živalih so pri odmerkih, ki so bili veliko večji od terapevtskih odmerkov pri človeku, opazili teratogeno delovanje (glejte poglavje 4.6). Razen podatkov, ki so že navedeni v drugih delih povzetka glavnih značilnosti zdravila, ni dodatnih podatkov, pomembnih za presojanje varnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Filmsko obložena tableta

Jedro tablete:
laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
krospovidon A
magnezijev stearat

Filmska obloga:
hipromeloza
makrogol
hidroksipropilceluloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

Šumeča zrnca:
citronska kislina,
jabolčna kislina (malna kislina)
glukonolakton
maltodekstrin
natrijev ciklamat
natrijev saharinat
aroma limone (vsebuje sorbitol)
rižev škrob
kalijev karbonat
vseracemni-alfa-tokoferol
modificiran škrob
saharoza
natrijev askorbat
srednjeverižni trigliceridi

brezvodni koloidni silicijev dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih navodil.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo je na voljo kot kombinirano zdravilo, ki ga sestavljajo tableta/-e in vrečice.

Pakiranje lahko vsebuje tedensko ali mesečno enoto.
Ena tedenska enota vsebuje:
- pretisni omot iz prozorne PVC/aluminijske folije z eno tableto
- šest vrečic (lepljena folija iz aluminija in papirja) šumečih zrnc

Ena mesečna enota vsebuje:
- pretisni omot iz prozorne PVC/aluminijske folije s štirimi tabletami
- štiriindvajset vrečic (lepljena folija iz aluminija in papirja) šumečih zrnc

Velikosti pakiranja:
1 mesečna enota: 1 × (4 filmsko obložene tablete + šumeča zrnca v 24 vrečicah)
3 mesečne enote: 3 × (4 filmsko obložene tablete + šumeča zrnca v 24 vrečicah)
1 tedenska enota: 1 × (1 filmsko obložena tableta + šumeča zrnca v 6 vrečicah)
2 tedenska enota: 2 × (1 filmsko obložena tableta + šumeča zrnca v 6 vrečicah)
4 tedenska enota: 4 × (1 filmsko obložena tableta + šumeča zrnca v 6 vrečicah)
3 × 4 tedenska enota: 12 × (1 filmsko obložena tableta + šumeča zrnca v 6 vrečicah)
4 × 4 tedenska enota: 16 × (1 filmsko obložena tableta + šumeča zrnca v 6 vrečicah)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

H/07/01913/001-007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. 08. 2007
Datum zadnjega podaljšanja: 13. 09. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 10. 2024