

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Risedronat Pfizer 35 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožne snovi: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 172,2 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Svetlooranžne, okrogle, filmsko obložene, bikonveksne tablete z oznako 'F27' na eni strani, na drugi strani pa so brez oznake.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Zdravljenje osteoporoze pri moških, pri katerih je tveganje za pojav zlomov visoko (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Hrana vpliva na absorpcijo natrijevega risedronata, zato morajo za zagotovitev ustrezne absorpcije bolniki zdravilo Risedronat Pfizer 35 mg vzeti:

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

Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru, da odmerek pozabijo vzeti, vzamejo eno tableto zdravila Risedronat Pfizer 35 mg tisti dan, ko se spomnijo. Po tem naj jemanje tablet enkrat na teden nadaljujejo na tisti dan, ko tableto vzamejo običajno. Na isti dan ne smejo zaužiti dveh tablet.

Bolniki morajo tablete pogoltniti cele; ne smejo jih sesati ali žvečiti. Za lažji prehod tablete v želodec je treba zdravilo Risedronat Pfizer 35 mg zaužiti v vzravnem položaju, s kozarcem navadne vode (> 120 ml). Bolniki se še 30 minut po zaužitju tablete ne smejo uleči (glejte poglavje 4.4).

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

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

To je bilo dokazano tudi za zelo staro (75 let in več) populacijo v pomenopavzi.

Okvara ledvic: Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. 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 in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker o njegovi varnosti in učinkovitosti ni dovolj podatkov (glejte tudi poglavje 5.1).

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

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za natrijev risedronat ali katerokoli pomožno snov.

Hipokalcemija (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost in dojenje.

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hrana in pijače (razen navadne vode) ter zdravila, ki vsebujejo polivalentne katione (npr. kalcij, magnezij, železo in aluminij), ovirajo absorpcijo difosfonatov in se jih ne sme zaužiti sočasno z zdravilom Risedronat Pfizer 35 mg (glejte poglavje 4.5). Da bi dosegli želeno učinkovitost, se je treba strogo držati navodil za odmerjanje (glejte poglavje 4.2).

Učinkovitost difosfonatov pri zdravljenju osteoporoze je povezana z majhno gostoto mineralov v kosteh in/ali s prevalentnim zlomom.

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

Dokazov o učinkovitosti difosfonatov, vključno z risedronatom, pri zelo starih osebah (> 80 let) je malo (glejte poglavje 5.1).

Difosfonati so bili povezani z ezofagitisom, gastritisom, razjedami v požiralniku in gastroduodenalnimi razjedami. Previdnost je zato potrebna:

- pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli bolezen požiralnika, ki upočasni prehod skozenj ali njegovo praznjenje, npr. striktura ali ahalazija;
- pri bolnikih, ki po zaužitju tablete ne morejo ostati v vzravnem položaju vsaj 30 minut;
- če se risedronat daje bolnikom z aktivnimi ali nedavnimi težavami s požiralnikom ali z zgornjim delom prebavnega trakta.

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

Hipokalcemijo je treba zdraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Risedronat Pfizer 35 mg. Druge motnje presnavljanja kosti in mineralov (npr. motnje v delovanju obščitnic, hipovitaminoza vitamina D) je treba zdraviti hkrati z začetkom zdravljenja z zdravilom Risedronat 35 mg.

Pri bolnikih z rakom, ki so prejeli zdravljenje, ki je prvenstveno vključevalo intravensko uporabljene difosfonate, so poročali o osteonekrozi čeljustnic, običajno povezani z izdrtjem zoba ali lokalno okužbo (vključno z osteomielitisom) ali obojim. Mnogi izmed teh bolnikov so prejeli tudi kemoterapijo in

kortikosteroide. Prav tako so o osteonekrozi čeljustnic poročali pri bolnikih z osteoporozo, ki so difosfonate prejemali peroralno.

Pri bolnikih s sočasnimi dejavniki tveganja (npr. rak, kemoterapija, radioterapija, zdravljenje s kortikosteroidi, slaba ustna higiena) je treba pred začetkom zdravljenja z difosfonati opraviti zobozdravstveni pregled, vključno z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi.

Med zdravljenjem naj se ti bolniki, če je le mogoče, izogibajo invazivnim zobozdravstvenim posegom. Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z difosfonati pojavi osteonekroza čeljustnic, lahko zobne operacije stanje poslabšajo. Za bolnike, pri katerih je potreben zobozdravstveni poseg, ni na voljo podatkov o tem, ali prekinitev zdravljenja z difosfonati zmanjša tveganje za osteonekrozo čeljustnic.

Načrt obravnave posameznega bolnika mora temeljiti na klinični presoji zdravnika ob upoštevanju ocene razmerja med koristnostjo in tveganjem pri posameznem bolniku.

Atipični zlomi stegenice

Pri zdravljenju z difosfonati so poročali o atipičnih subtrohanternih in diafiznih zlomih stegenice, zlasti pri bolnikih na dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze. Do takšnih prečnih ali poševnih zlomov lahko pride kjerkoli na stegenici, od točke čisto pod manjšim trohantrinom do točke malo nad suprakondilarno zadebelitvijo. Zlomi so se pojavljali ob minimalni poškodbi ali celo brez poškodbe; nekateri bolniki so tedne ali mesece, preden je prišlo do popolnega zloma stegenice, občutili bolečino v stegnu ali v dimljah, ki so jo pogosto spremljali radiološki znaki stresnega zloma kosti. Zlomi so bili pogosto obojestranski, zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z difosfonati in so utrpeli zlom stegenice, pregledati tudi nasprotno stegenico. Poročali so tudi o počasnem celjenju teh zlomov. Pri bolnikih, za katere se sumi, da so utrpeli atipični zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z difosfonati, dokler se ne opravi ocena razmerja med koristnostjo in tveganjem za vsakega posameznega bolnika.

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

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalne študije medsebojnih delovanj niso bile opravljene, vendar pa med kliničnimi preskušnji niso ugotovili nobenih klinično pomembnih medsebojnih delovanj z drugimi zdravili. V študijah III. faze vsakodnevnega jemanja natrijevega risedronata pri osteoporozi je acetilsalicilno kislino uporabljalo 33 % bolnikov, nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila pa 45 % bolnikov. V študiji III. faze z jemanjem enkrat na teden pri ženskah v pomenopavzi je acetilsalicilno kislino uporabljalo 57 % bolnic, nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila pa 40 % bolnic. Med rednimi uporabniki acetilsalicilne kisline ali nesteroidnih protivnetnih in protirevmatičnih zdravil (3 ali več dni na teden) je bila incidenca neželenih učinkov v zgornjih prebavilih pri bolnikih, ki so dobivali natrijev risedronat, podobna kot v kontrolni skupini.

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

Sočasno uživanje zdravil, ki vsebujejo polivalentne katione (npr. kalcij, magnezij, železo in aluminij), ovira absorpcijo zdravila Risedronat Pfizer 35 mg (glejte poglavje 4.4).

Natrijev risedronat se sistemsko ne presnavlja, ne inducira encimov citokroma P450, na beljakovine pa se veže v majhnem obsegu.

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 natrijeve risedronat v majhnih količinah prehaja v materino mleko.

Nosečnice in doječe ženske ne smejo jemati zdravila Risedronat Pfizer 35 mg.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Natrijev risedronat so raziskovali v kliničnih preskušanjih III. faze, v katera je bilo vključenih več kot 15.000 bolnikov.

Večina neželenih učinkov, zabeleženih med kliničnimi preskušanji, je bila blagih do zmerno hudih in običajno zaradi njih ni bilo treba prenehati z zdravljenjem.

Spodaj so navedeni tisti neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih III. faze pri pomenopavznih ženskah z osteoporozo, ki so do 36 mesecev jemale natrijev risedronat v odmerku 5 mg na dan (n = 5.020) ali placebo (n = 5.048), za katere velja, da so morda ali verjetno povezani z natrijevim risedronatom. Pri navajanju je bil uporabljen naslednji dogovor (v oklepaju so prikazane pogostnosti pojavljanja v primerjavi s placebom): zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$; $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$).

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: bolečine v mišicah in kosteh (2,1 % v prim. z 1,9 %).

Preiskave:

Redki: nenormalni rezultati preiskav delovanja jeter*

* V študijah III. faze pri osteoporozi niso ugotovili pomembne incidence; pogostnost temelji na neželenih učinkih, laboratorijskih izvidih oz. ugotovitvah po ponovni uporabi iz prejšnjih kliničnih preskušanj.

V eno leto trajajoči dvojno slepi multicentrični študiji, v kateri so primerjali 5 mg natrijevega risedronata na dan (n = 480) in 35 mg natrijevega risedronata na teden (n = 485) pri pomenopavznih ženskah z osteoporozo, sta bila splošna profila varnosti in prenašanja podobna. Poročali so o naslednjih dodatnih neželenih učinkih, za katere so raziskovalci ocenili, da so morebiti ali verjetno povezani z zdravilom (incidenca večja v skupini s 35 mg natrijevega risedronata kot v skupini s 5 mg natrijevega risedronata): bolezni prebavil (1,6 % v prim. z 1,0 %) in bolečine (1,2 % v prim. z 0,8 %).

V dve leti trajajoči študiji pri moških z osteoporozo sta bila celokupna varnost in prenašanje podobna v skupini, ki je prejela zdravilo, in v skupini, ki je prejela placebo. Neželeni učinki so bili skladni s tistimi, ki so jih predhodno opazili pri ženskah.

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

V obdobju po prihodu zdravila na trg so bili opisani naslednji dodatni neželeni učinki (neznana pogostnost):

Očesne bolezni:
iritis, uveitis

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:
osteonekroza čeljustnice

Bolezni kože in podkožja:
preobčutljivostne in kožne reakcije, vključujoč angioedem, generaliziran izpuščaj, koprivnico in bulozne kožne reakcije, pri čemer so nekatere od teh reakcij hude, vključno s posameznimi primeri Stevens – Johnsonovega sindroma, toksične epidermalne nekrolize in levkocitoklastičnega vaskulitisa izpadanje las

Bolezni imunskega sistema:
anafilaktična reakcija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:
resne motnje v delovanju jeter; v večini primerov, o katerih so poročali, so bolniki jemali tudi druga zdravila, za katera je znano, da povzročajo motnje v delovanju jeter

V obdobju po prihodu zdravila na trg so bili opisani naslednji dodatni neželeni učinki (pogostnost redka): atipični subtrohanterni in diafizni zlomi stegenice (neželeni učinek, značilen za razred difosfonatov)

4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju prevelikega odmerjanja natrijevega risedronata ni specifičnih informacij.

Po obsežnem prevelikem odmerjanju je mogoče pričakovati znižanje ravni kalcija v serumu. Pri nekaterih izmed teh bolnikov se lahko pojavijo tudi znaki in simptomi hipokalcemije.

Za vezavo natrijevega risedronata in zmanjšanje njegove absorpcije je treba dati mleko ali antacide, ki vsebujejo magnezij, kalcij ali aluminij. V primerih obsežnega prevelikega odmerjanja pride v poštev izpiranje želodca za odstranitev neabsorbiranega natrijevega risedronata.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: difosfonati
Oznaka ATC: M05BA07

Natrijev risedronat je piridinilski difosfonat, ki se veže na hidroksiapatit v kosteh in zavre osteoklastno resorpcijo kosti. Kostna premena se zmanjša, dejavnost osteoblastov in mineralizacija kosti pa se ohranita. V predkliničnih študijah je natrijev risedronat pokazal močno protiosteoklastno in protiresorptivno delovanje in je od odmerka odvisno povečal kostno maso in biomehansko moč okostja. Delovanje natrijevega risedronata so med farmakodinamičnimi in kliničnimi študijami potrdili z merjenjem biokemičnih označevalcev kostne premene. V študijah pri ženskah v pomenopavzi so zmanjšanje biokemičnih označevalcev kostne premene

ugotovili v 1 mesecu, najizrazitejše pa je bilo po 3 do 6 mesecih. Zmanjšanje biokemičnih označevalcev kostne premene po 12 mesecih je bilo podobno pri risedronatu 35 mg in risedronatu 5 mg vsak dan. V študiji pri moških z osteoporozo so najzgodnejše zmanjšanje biokemičnih označevalcev kostne premene zabeležili po 3 mesecih, še vedno pa so ga ugotavljali tudi po 24 mesecih.

Zdravljenje pomenopavzne osteoporoze

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

Na podlagi učinkov na povprečno spremembo mineralne gostote kosti (MKG) v ledveni hrbtenici so v eno leto trajajoči dvojno slepi multicentrični študiji pri pomenopavznih ženskah z osteoporozo dokazali, da je risedronat v odmerku 35 mg ($n = 485$) enakovreden risedronatu v odmerku 5 mg enkrat na dan ($n = 480$). V kliničnem programu z natrijevim risedronatom enkrat na dan so preučevali vpliv natrijevega risedronata na tveganje za zlome kolka in vretenc; v ta program so bile vključene ženske v zgodnji in pozni pomenopavzi, z zlomom in brez zloma. Preučevali so odmerka 2,5 mg in 5 mg na dan, vse skupine, tudi kontrolne, pa so dobivale kalcij in vitamin D (če so bile izhodiščne koncentracije nizke). Absolutno in relativno tveganje za pojav novih zlomov vretenc in kolka so ocenjevali z analizo časa do prvega dogodka.

- Dve s placebom nadzorovani preskušanci ($n = 3.661$) sta zajeli pomenopavzne ženske, mlajše od 85 let, ki so izhodiščno imele zlome vretenc. Natrijev risedronat v odmerku 5 mg na dan, ki so ga dajali 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 % (pri natrijevem risedronatu je incidenca novih zlomov vretenc pri prvih znašala 18,1 %, pri drugih pa 11,3 %, pri placebo pri prvih 29,0 %, 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 več zlomov. Natrijev risedronat v odmerku 5 mg na dan je v primerjavi s kontrolno skupino zmanjšal tudi letno zmanjševanje telesne višine.
- V dve nadaljnji s placebom nadzorovani preskušanci so bile vključene pomenopavzne ženske, starejše od 70 let, ki so ob izhodišču imele zlome vretenc ali pa so bile brez njih. 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) in vsaj en dodaten dejavnik tveganja. Ženske, starejše od 80 let, so lahko vključili na podlagi vsaj enega neskeletnega dejavnika tveganja za zlom kolka ali majhne mineralne gostote kosti v stegneničnem vratu. Statistična pomembnost pri učinkovitosti risedronata v primerjavi s placebom je dosežena le s hkratnim zajetjem obeh (2,5 mg in 5 mg) terapevtskih skupin. Naslednji rezultati temeljijo le na *a-posteriori* analizi podskupin, opredeljenih po klinični praksi in trenutnih definicijah osteoporoze:
 - v podskupini bolnic z vrednostjo T MKG stegneničnega vratu $< -2,5$ SD (NHANES III) in vsaj enim zlomom vretenc na izhodišču je natrijev risedronat, ki so ga dajali 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 skupini s placebom pa 7,4 %);
 - podatki nakazujejo, da utegne biti zaščita pri zelo starih bolnicah (> 80 let) manjša. Vzrok za to je morebiti dejstvo, da se z višjo starostjo povečuje pomen neskeletnih dejavnikov za zlom kolka.

V teh preskušanjih so podatki, analizirani kot sekundarni opazovani dogodek, pokazali zmanjšanje tveganja za nove zlome vretenc pri bolnikih z majhno MKG stegneničnega vratu brez zloma vretenc in pri bolnicah z majhno MKG stegneničnega vratu z zlomom vretenc ali brez njega.

- Natrijev risedronat v odmerku 5 mg na dan, ki so ga dajali 3 leta, je v primerjavi s kontrolo povečal mineralno gostoto kosti (MKG) v ledveni hrbtenici, stegneničnem vratu, trohantru in zapestju ter je ohranil gostoto kosti v srednjem delu koželjnice.
- Med enoletnim spremljanjem brez terapije po 3 letih zdravljenja s 5 mg natrijevega risedronata na dan je zaviralni učinek natrijevega risedronata na kostno premeno hitro izginil.
- Biopsijski vzorci kosti pomenopavznih žensk, ki so 2 do 3 leta prejemale 5 mg natrijevega risedronata na dan, so pokazali pričakovano zmerno zmanjšanje kostne premene. Kost, nastala med zdravljenjem z natrijevim risedronatom, je bila normalne lamelarne zgradbe in kostne mineralizacije. Ti podatki skupaj

z zmanjšano incidenco z osteoporozo povezanih 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 skupini, ki je prejela natrijev risedronat, ugotovili duodenitis.

Zdravljenje osteoporoze pri moških

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

Povečanje MKG so opazili že 6 mesecev po začetku zdravljenja z natrijevim risedronatom. Natrijev risedronat v odmerku 35 mg enkrat na teden je po 2 letih zdravljenja v primerjavi s placebom privedel do povprečnega povečanja MKG v ledveni hrbtenici, stegneničnem vratu, trohantru in celotnem kolku. Učinkovitost, kar zadeva zmanjšanje števila 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 imperfektno osteogenezo. 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 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 imperfektno osteogenezo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Porazdelitev: Povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pri ljudeh znaša 6,3 l/kg. Obseg vezave na beljakovine v plazmi znaša približno 24 %.

Presnova: Ni dokazov, da bi se natrijev risedronat sistemsko presnavljal.

Izločanje: Približno polovica absorbiranega odmerka se izloči z urinom v 24 urah, 85 % intravenskega odmerka pa je mogoče najti v urinu po 28 dneh. Povprečni ledvični očistek je 105 ml/min, povprečni celotni očistek pa 122 ml/min, pri čemer gre razlika verjetno na račun očiščka zaradi adsorpcije v kosteh. Ledvični očistek ni odvisen od koncentracije, med ledvičnim očiščkom in očiščkom kreatinina pa obstaja linearen odnos.

Neabsorbirani natrijev risedronat se nespremenjen izloči z blatom. Po peroralni uporabi ima časovni profil koncentracije tri faze izločanja s končnim razpolovnim časom 480 ur.

Posebne populacije:

Starejši bolniki: prilagoditev odmerkov ni potrebna.

Uporabniki acetilsalicilne kisline/nesteroidnih protivnetnih in protirevmatičnih zdravil: Med rednimi uporabniki acetilsalicilne kisline ali nesteroidnih protivnetnih in protirevmatičnih zdravil (3 ali več dni na

teden) je bila incidenca neželenih učinkov v zgornjem delu prebavil pri bolnikih, ki so dobivali natrijev risedronat, podobna kot v kontrolni skupini.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V toksikoloških študijah pri podganah in psih so opazali od odmerka odvisne škodljive vplive natrijevega risedronata na jetra, v prvi vrsti kot povečanje koncentracij encimov s histološkimi spremembami pri podganah. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Testikularna toksičnost se je pri podganah in psih pojavila pri izpostavljenostih, ki presegajo terapevtsko izpostavljenost pri ljudeh. Pri glodalcih so pogosto opazili draženje zgornjih dihal, pri čemer je bila incidenca odvisna od odmerka. Podobne učinke so opazili pri drugih difosfonatih. Med dolgotrajnejšimi študijami pri glodalcih so opazili tudi učinke na spodnja dihalna, vendar klinični pomen teh ugotovitev ni jasen. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja so pri izpostavljenosti, ki je bila blizu klinični, opazili spremembe pri zakostenitvi v prsnici in/ali lobanji fetusov tretiranih podgan ter hipokalcemijo in umrljivost pri tistih brejih samicah, ki jim je bilo dovoljeno kotiti. Ob odmerkih 3,2 mg/kg/dan pri podganah in 10 mg/kg/dan pri kuncih ni bilo dokazov o teratogenosti, vendar so podatki na voljo le za majhno število kuncev.

Testiranje večjih odmerkov so preprečevali toksični učinki pri samicah-materah. Študije genotoksičnosti in kancerogenosti niso pokazale posebnega tveganja za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
krospovidon (tip A)
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat

Filmska obloga:

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsebnik: pretisni omoti iz prozorne PVC/PE/PVDC/aluminijeve folije v kartonskih škatlah.

Pretisni omoti z/s 1, 2, 4, 10, 12 ali 16 tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

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

5363-I-1509/11

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

17.8.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26.5.2011