

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Risedronat PharmaS 35 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 35 mg natrijevog risedronata u obliku natrijevog risedronata hemipentahidrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,00 mg laktoze hidrata (vidjeti poglavlje 4.4.)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta, promjera približno 11,2 mm i debljine približno 5,0 mm, s oznakom „35“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje postmenopauzalne osteoporoze, za smanjenje rizika od frakture kralježaka. Liječenje utvrđene postmenopauzalne osteoporoze, za smanjenje rizika od frakture kuka (vidjeti dio 5.1.).

Liječenje osteoporoze u muškaraca s visokim rizikom od fraktura (vidjeti dio 5.1.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena dnevna doza za odrasle je jedna tableta od 35 mg oralno jedanput na tjedan. Tabletu treba uzimati uvijek istog dana u tjednu.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nije potrebna prilagodba doze jer su bioraspodivnost, distribucija i eliminacija u starijih (>60 godina) slični vrijednostima u mlađih osoba. Ovo se također pokazalo i u vrlo starih osoba (u dobi od 75 godina i starijih) u postmenopauzalnoj populaciji.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega. Primjena natrijevog risedronata kontraindicirana je kod bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 30ml/min) (vidjeti dijelove 4.3. i 5.2.).

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena natrijevog risedronata u djece mlađe od 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti (vidjeti dio 5.1.).

Način primjene

Hrana utječe na apsorpciju natrijevog risedronata. Stoga, da bi se postigla odgovarajuća apsorpcija, Risedronat PharmaS se mora uzimati prije doručka, tj. najmanje 30 minuta prije prvog obroka, ostalih lijekova ili pića (osim vode) za taj dan.

Bolesnike treba uputiti da ako zaborave uzeti dozu lijeka, Risedronat PharmaS 35 mg filmom obloženu tabletu mogu uzeti na dan kad se toga sjete, a zatim ih nastavljaju uzimati jednu tabletu tjedno onoga dana kad su tabletu i inače uzimali. Ne smiju se uzeti dvije tablete istoga dana.

Tabletu treba progutati cijelu, ne smije se sisati ili žvakati. Kako bi se olakšao ulazak tablete u želudac, Risedronat PharmaS treba uzeti s čašom obične vode (≥ 120 ml) u stojećem položaju. Bolesnici ne smiju leći barem pola sata nakon uzimanja tablete (vidjeti dio 4.4.).

Ako je nedostatan unos kalcija i vitamina D hranom, treba razmotriti potrebu za nadoknadom kalcija i vitamina D.

Optimalno trajanje liječenja osteoporoze bisfosfonatima nije utvrđeno. Potrebu za daljnjim liječenjem potrebno je povremeno ponovno procijeniti na temelju koristi i potencijalnog rizika risedronata za pojedinog bolesnika, naročito nakon 5 ili više godina primjene.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Hipokalcemija (vidjeti dio 4.4.).

Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6.).

Teško oštećena funkcija bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hrana, piće (osim obične vode) i lijekovi koji sadrže polivalentne katione (kao što su kalcij, magnezij, željezo i aluminij) utječu na apsorpciju bisfosfonata te se ne smiju uzimati istodobno s lijekom Risedronat PharmaS (vidjeti dio 4.5.). Kako bi se postigla očekivana djelotvornost, treba se strogo pridržavati preporuka o doziranju (vidjeti dio 4.2.).

Djelotvornost bisfosfonata u liječenju postmenopauzalne osteoporoze povezana je s niskom mineralnom gustoćom kostiju i/ili s prevalencijom frakture.

Visoka dob ili klinički faktori rizika za frakturu, sami po sebi nisu dovoljan razlog za početak liječenja osteoporoze bisfosfonatima.

Podaci koji bi potvrdili djelotvornost bisfosfonata, uključujući risedronat, u veoma starih bolesnika (> 80 godina) su ograničeni (vidjeti dio 5.1.).

Bisfosfonati su povezani s pojavom ezofagitisa, gastritisa, ezofagealnih ulceracija i gastroduodenalnih ulceracija. Stoga se potreban oprez:

- u bolesnika koji u povijesti bolesti imaju poremećaje ezofagusa koji usporavaju prolazak kroz ezofagus ili pražnjenje ezofagusa, poput strikture ili ahalazije,
- u bolesnika koji ne mogu stajati uspravno barem 30 minuta nakon uzimanja tablete,
- ako se risedronat daje bolesnicima s aktivnim ili nedavnim ezofagealnim problemima ili problemima gornjeg gastrointestinalnog trakta (uključujući utvrđeni Barrettov ezofagus).

Liječnici moraju bolesnicima naglasiti važnost pridržavanja upute o doziranju te obratiti pažnju na bilo koje znakove ili simptome moguće ezofagealne reakcije. Bolesnike treba uputiti da potraže pravovremenu medicinsku pomoć, ukoliko se razviju simptomi ezofagealne iritacije, kao što su disfagija, bol pri gutanju, retrosternalna bol i pojava ili pogoršanje žgaravice.

Hipokalcemija se mora liječiti prije početka liječenja Risedronat PharmaS 35 mg filmom obloženim tabletama (vidjeti dio 4.3.). Ostale poremećaje metabolizma kostiju i minerala (npr. paratiroidna disfunkcija, hipovitaminoza D) treba liječiti kad se započne liječenje Risedronat PharmaS 35 mg filmom obloženim tabletama.

Osteonekroza čeljusti, koja je obično povezana s vađenjem zuba i/ili lokalnom infekcijom (uključujući osteomijelitis), zabilježena je u bolesnika s karcinomom čije je liječenje uključivalo prvenstveno intravensku primjenu bisfosfonata. Mnogi od tih bolesnika su također primali kemoterapiju i kortikosteroide. Osteonekroza čeljusti zabilježena je, također, u bolesnika s osteoporozom koji su uzimali oralne bisfosfonate.

Prije liječenja bisfosfonatima u bolesnika s pratećim rizičnim čimbenicima (npr. karcinom, kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi, loša oralna higijena) treba razmotriti obavljanje stomatološkog pregleda s odgovarajućim preventivnim stomatološkim zahvatima.

Za vrijeme liječenja ti bolesnici, ako je moguće, trebaju izbjegavati invazivne stomatološke zahvate. U bolesnika u kojih se osteonekroza čeljusti razvila za vrijeme liječenja bisfosfonatima, oralna kirurgija može pogoršati stanje. Za bolesnike kojima je potreban stomatološki zahvat, ne postoje podaci koji bi upućivali na to da bi prekid liječenja bisfosfonatima smanjio rizik od osteonekroze čeljusti. Klinička prosudba nadležnog liječnika trebala bi biti odlučujuća u planiranju liječenja svakog bolesnika posebno, temeljem individualne procjene koristi/rizika.

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala prijavljena je s bisfosfonatima, uglavnom povezana s dugoročnom terapijom. Mogući faktori rizika osteonekroze vanjskog slušnog kanala uključuju uporabu steroida i kemoterapiju i/ili lokalne faktore rizika poput infekcije ili traume. Mogućnost osteonekroze vanjskog slušnog kanala potrebno je razmotriti u bolesnika koji primaju bisfosfonate, a koji imaju simptome koji zahvaćaju uho uključujući kronične infekcije uha.

Atipične frakture bedrene kosti

Atipične suprotrohanterne i dijafizne frakture bedrene kosti zabilježene su tijekom liječenja bisfosfonatima, prvenstveno u bolesnika koji se dugotrajno liječe zbog osteoporoze. Te poprečne ili kratke kose frakture mogu nastati bilo gdje duž bedrene kosti, od mjesta neposredno ispod malog trohantera do mjesta neposredno iznad suprakondilarnog dijela. Te frakture nastaju nakon minimalne traume ili bez nje, a neki bolesnici osjete bol u bedru ili preponi, koja često u radiološkom prikazu izgleda kao stres fraktura, tjednima odnosno mjesecima prije potpune frakture bedrene kosti. Frakture su često obostrane; stoga je u bolesnika liječenih bisfosfonatima s frakturom dijafize bedrene kosti potrebno pregledati kontralateralnu bedrenu kost. Također je zabilježeno slabo zacjeljivanje tih fraktura. U tijeku evaluacije bolesnika u kojih se sumnja da imaju atipičnu frakturu bedrene kosti treba razmotriti prekid liječenja bisfosfonatima na temelju individualne procjene koristi i rizika.

Tijekom liječenja bisfosfonatima, bolesnike treba savjetovati da prijave svaku pojavu boli u bedru, kuku ili preponama. U svakog bolesnika s takvim simptomima potrebno je napraviti procjenu radi li se o nepotpunoj frakturi bedrene kosti.

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija, ali tijekom kliničkih ispitivanja nisu zabilježene klinički značajne interakcije s drugim lijekovima.

Istodobno uzimanje lijekova koji sadrže polivalentne katione (npr. kalcij, magnezij, željezo i aluminij) utjecat će na apsorpciju natrijevog risedronata (vidjeti dio 4.4.).

Natrijev risedronat se ne metabolizira sistemski, ne inducira enzime citokroma P450 i slabo se veže za proteine plazme.

U kliničkim ispitivanjima faze III liječenja osteoporoze natrijevim risedronatom s doziranjem jednom dnevno, zabilježena je uporaba acetilsalicilatne kiseline u 33%, odnosno nesteroidnih protuupalnih lijekova u 45% bolesnika. U kliničkim ispitivanjima faze III liječenja osteoporoze kod žena u postmenopauzi, s tjednim doziranjem natrijevog risedronata, zabilježena je istodobna primjena acetilsalicilatne kiseline ili nesteroidnih protuupalnih lijekova u 57%, odnosno 40% bolesnika. U bolesnica koje su redovno uzimale acetilsalicilatnu kiselinu ili nesteroidne protuupalne lijekove (3 ili više dana u tjednu) incidencija nuspojava u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta u skupini koja je primala natrijev risedronat bila je slična kao u kontrolnoj skupini.

Ako je potrebno, natrijev risedronat se može uzimati istodobno s nadomjesnom estrogenskom terapijom (samo za žene).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nema odgovarajućih podataka o primjeni natrijevog risedronata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su toksične učinke na reprodukciju (vidjeti dio 5.3.). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Ispitivanja na životinjama upućuju da mala količina natrijevog risedronata prelazi u majčino mlijeko. Primjena natrijevog risedronata je kontraindicirana tijekom trudnoće i dojenja (vidjeti dio 4.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Risedronat PharmaS ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Natrijev risedronat ispitivan je u kliničkim ispitivanjima faze III koja su uključivala više od 15.000 bolesnika. Većina nuspojava opažena u kliničkim ispitivanjima bila je blage do umjerene težine i uglavnom nije zahtijevala prekid liječenja.

Štetni događaji zabilježeni u kliničkim ispitivanjima faze III u žena s osteoporozom u postmenopauzi, koje su se liječile do 36 mjeseci s natrijevim risedronatom u dozi od 5 mg/dan (n=5020) ili placebo (n=5048), a smatraju se moguće ili vjerojatno povezanim s natrijevim risedronatom, navedeni su u tablici u nastavku unutar sljedećih kategorija (incidencije u odnosu na placebo prikazane su u zagradama): vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$; $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$).

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su dodatne nuspojave s učestalošću nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato	anafilaktička reakcija
Poremećaji živčanog sustava	Često	glavobolja (1,8% prema 1,4%)
Poremećaji oka	Manje često	iritis*
	Nepoznato	uveitis
Poremećaji uha i labirinta	Vrlo rijetko	osteonekroza vanjskog slušnog kanala (nuspojava razreda bisfosfonata)
Poremećaji probavnog sustava	Često	konstipacija (5,0% prema 4,8%), dispepsija (4,5% prema 4,1%), mučnina (4,3% prema 4,0%), bol u abdomenu (3,5% prema 3,3%), proljev (3,0% prema 2,7%)
	Manje često	gastritis (0,9% prema 0,7%), ezofagitis (0,9% prema 0,9%), disfagija (0,4% prema 0,2%), duodenitis (0,2% prema 0,1%), ezofagealni ulkus (0,2% prema 0,2%)
	Rijetko	glositis (<0,1% prema 0,1%), ezofagealna striktura (<0,1% prema 0,0%)
Poremećaji jetre i žuči	Nepoznato	ozbiljni poremećaji jetre**
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Nepoznato	preosjetljivost i kožne reakcije uključujući angioedem, generalizirani osip, urtikarija i bulozne kožne reakcije, od kojih neke teške, uključujući izolirane slučajeve Stevens-Johnsonovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize i leukocitoklastičnog vaskulitisa; gubitak kose
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	bol u mišićima i kostima (2,1% prema 1,9%)
	Rijetko	atipične subtrohanterične i dijafizne frakture bedrene kosti (nuspojava klase bisfosfonata)
	Nepoznato	osteonekroza čeljusti
Pretrage	Rijetko	abnormalni testovi jetrene funkcije*

* Nema značajne incidencije u kliničkim ispitivanjima osteoporoze faze III; učestalost je temeljena na nalazima štetnih događaja/pretraga/"rechallenge"-a (ponovno pojavljivanje simptoma nakon ponovnog uzimanja lijeka) iz ranijih kliničkih ispitivanja.

U jednogodišnjem, dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju usporedbe dnevnog uzimanja 5 mg natrijevog risedronata (n=480) i tjednog uzimanja 35 mg natrijevog risedronata (n=485) u postmenopauzalnih žena s osteoporozom, ukupni profili sigurnosti primjene i podnošljivosti bili su slični. Prijavljeni su sljedeći dodatni štetni događaji, koje su ispitivači ocijenili moguće ili vjerojatno povezanim s lijekom (incidencija veća u skupini koja je primala 35 mg natrijevog risedronata, nego u skupini koja je primala 5 mg): gastrointestinalni poremećaji (1,6% prema 1,0%) i bol (1,2% prema 0,8%).

U dvogodišnjem kliničkom ispitivanju u muškaraca s osteoporozom, ukupni podaci o sigurnosti primjene i podnošljivosti bili su slični u skupini koja je primala lijek u odnosu na placebo. Štetni događaji bili su u skladu s onima uočenima ranije u žena.

** U većini prijavljenih slučajeva bolesnici su također liječeni s drugim lijekovima za koje je poznato da uzrokuju poremećaje jetre.

Laboratorijski nalazi: u nekih bolesnika opaženo je rano, prolazno, asimptomatsko i blago smanjenje razine kalcija i fosfata u serumu.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9. Predoziranje

Nema dostupnih specifičnih podataka o liječenju predoziranja natrijevim risedronatom.

Nakon značajnog predoziranja može se očekivati sniženje serumskog kalcija. Znaci i simptomi hipokalcijemije mogu se također pojaviti u nekih bolesnika.

Kako bi se vezao natrijev risedronat i smanjila njegova apsorpcija, treba dati mlijeko ili antacide koji sadrže magnezij, kalcij ili aluminij. U slučaju značajnog predoziranja, može se uzeti u obzir ispiranje želuca kako bi se uklonio neapsorbirani natrijev risedronat.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje bolesti kostiju; Bisfosfonati.

ATK oznaka: M05BA07

Mehanizam djelovanja

Natrijev risedronat je piridinil bisfosfonat koji se veže za hidroksiapatit u kostima i inhibira resorpciju kosti posredovanu djelovanjem osteoklasta. Razgradnja kostiju je smanjena, dok su osteoblastična aktivnost i mineralizacija kostiju očuvani.

Farmakodinamički učinci

U pretkliničkim ispitivanjima natrijev risedronat je pokazao snažno antiosteoklastično i antiresorptivno djelovanje te o dozi ovisno povećanje koštane mase i biomehaničke čvrstoće skeleta. Tijekom farmakodinamičkih i kliničkih ispitivanja aktivnost natrijevog risedronata bila je potvrđena mjerenjem biokemijskih markera koštane pregradnje (*bone turnover marker* – BTM). U kliničkim ispitivanjima u žena u postmenopauzi, smanjenje vrijednosti biokemijskih markera koštane pregradnje zabilježeno je u prvom mjesecu liječenja, a maksimum je postignut za 3-6 mjeseci. Smanjenje biokemijskih markera koštane pregradnje bilo je slično nakon uzimanja natrijevog risedronata u dozi od 35 mg jednom na tjedan i nakon primjene 5 mg jednom na dan u 12 mjeseci.

U kliničkom ispitivanju u muškaraca s osteoporozom, smanjenje biokemijskih markera koštane pregradnje najranije je zabilježeno nakon tri mjeseca liječenja, a nastavilo se do 24 mjeseca.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Liječenje postmenopauzalne osteoporoze:

Brojni faktori rizika povezani su s postmenopauzalnom osteoporozom, uključujući malu koštanu masu, nisku mineralnu gustoću kostiju (*bone mineral density* – BMD), ranu menopauzu, pušenje u

anamnezi te pojavu osteoporoze u obiteljskoj anamnezi. Klinička posljedica osteoporoze su frakture. Rizik od fraktura se povećava s brojem rizičnih faktora.

Na temelju učinaka na prosječnu promjenu mineralne gustoće kostiju (BMD) u lumbalnoj kralježnici, natrijev risedronat 35 mg jednom na tjedan (n=485) je pokazao jednak učinak kao i 5 mg natrijevog risedronata jednom na dan (n=480) u jednogodišnjem, dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju u postmenopauzalnih žena s osteoporozom

U kliničkim se programima istraživao učinak natrijevog risedronata, primjenjenog jednom na dan, na rizik od frakture kuka i kralježaka u žena u ranoj i kasnoj postmenopauzi sa ili bez frakture. Ispitivale su se dnevne doze od 2,5 mg i 5 mg, a u svim skupinama, uključujući kontrolnu, davani su kalcij i vitamin D (ako su osnovne vrijednosti bile niske). Procjena apsolutnog i relativnog rizika od novih fraktura kralježaka i kuka obavljena je analizom vremena do prvog događaja.

- U dva placebom kontrolirana ispitivanja (n=3661) bile su uključene žene u postmenopauzi, mlađe od 85 godina, s frakturama kralježaka na početku ispitivanja. Natrijev risedronat u dozi od 5 mg na dan, koji se uzimao tri godine, smanjio je rizik od novih fraktura kralježaka u odnosu prema kontrolnoj skupini. U žena koje su imale barem dvije, odnosno barem jednu frakturu kralježaka, smanjenje relativnog rizika iznosilo je 49%, odnosno 41% (incidencija novih fraktura kralježaka u skupinama koje su uzimale natrijev risedronat bila je 18,1% i 11,3%, odnosno 29,0% i 16,3% u skupinama koje su uzimale placebo). Učinak liječenja zapažen je najranije na kraju prve godine liječenja. Korist od liječenja zabilježena je i u žena koje su imale višestruke frakture na početku ispitivanja. Natrijev risedronat u dozi od 5 mg na dan također je smanjio i godišnji gubitak visine u usporedbi s kontrolnom skupinom.
- Sljedeća dva placebom kontrolirana ispitivanja uključivala su žene u postmenopauzi starije od 70 godina, sa ili bez frakture kralježaka na početku ispitivanja. Uključene su žene u dobi od 70-79 godina s gustoćom kosti vrata femura (BMD T-rezultat) <-3 SD (raspon proizvođača, tj. $-2,5$ SD prema NHANES III, engl. National Health and Nutrition Examination Survey)) te još najmanje jednim prisutnim faktorom rizika. Žene u dobi od 80 godina ili starije, mogle su biti uključene na temelju barem jednog faktora rizika za frakturu kuka koji ne ovisi o stanju skeleta ili niske mineralne gustoće kosti na vratu femura. Statistički značajna djelotvornost natrijevog risedronata u usporedbi s placebom postignuta je tek kad su se objedinile obje skupine ispitanica s primjenom natrijevog risedronata u dozama 2,5 mg i 5 mg. Sljedeći rezultati temeljeni su samo na a posteriori analizi podskupina definiranih kliničkom praksom i važećim definicijama osteoporoze:
 - U podskupini bolesnica s mineralnom gustoćom kosti vrata femura (BMD T-rezultat) $\leq -2,5$ SD (NHANES III) i s najmanje jednom prisutnom frakturom kralježaka na početku ispitivanja, liječenje natrijevim risedronatom u trajanju od 3 godine smanjilo je rizik od frakture kuka za 46% u odnosu na kontrolnu skupinu (incidencija frakture kuka u kombiniranim skupinama s 2,5 mg i 5 mg natrijevog risedronata bila je 3,8%, a za placebo 7,4%);
 - Podaci upućuju da se u veoma starih osoba (≥ 80 godina) može uočiti ograničenija zaštita u odnosu na gore navedene vrijednosti. Mogući razlog te pojave je povećani utjecaj čimbenika neovisnih o stanju skeleta na frakturu kuka koji se povećava s dobi.
 - U ovim ispitivanjima, analiza podataka sekundarnog ishoda upućivala je na smanjenje rizika od novih fraktura kralježaka u bolesnika s niskom mineralnom gustoćom kosti na vratu femura (BMD) bez frakture kralježaka te u bolesnika s niskom mineralnom gustoćom kosti na vratu femura (BMD) s/bez frakture kralježaka.
- Natrijev risedronat davan u dozi od 5 mg na dan tijekom 3 godine povećao je mineralnu gustoću kostiju (BMD) u odnosu na kontrolnu skupinu u području lumbalne kralježnice, vrata femura, trohantera i ručnog zgloba te održao gustoću kostiju u području srednjeg dijela radijusa.

- U jednogodišnjem praćenju rezultata nakon trogodišnjeg liječenja natrijevim risedronatom u dozi od 5 mg dnevno, zabilježena je brza reverzibilnost supresivnog djelovanja natrijevog risedronata na stupanj pregradnje kosti.
- Uzorci biopsije kostiju žena u postmenopauzi liječenih natrijevim risedronatom u dozi od 5 mg na dan tijekom dvije do tri godine, pokazali su očekivano umjereno smanjenje pregradnje kosti. Kost izgrađena tijekom liječenja natrijevim risedronatom imala je normalnu lamelarnu strukturu i koštanu mineralizaciju. Ti podaci, zajedno sa smanjenjem incidencije osteoporozom povezanih fraktura kralježaka u žena s osteoporozom, čini se da pokazuju kako nema štetnog djelovanja na kvalitetu kostiju.

Endoskopski nalazi u velikog broja bolesnika koji su uzimali natrijev risedronat ili bili u kontrolnoj skupini, s brojnim umjerenim do teškim gastrointestinalnim tegobama, pokazali su da u obje skupine bolesnika nije bilo pojave ulkusa želuca, dvanaesnika ili jednjaka povezanog s liječenjem, iako je, manje često, zabilježen duodenitis u skupini koja je uzimala natrijev risedronat.

Liječenje osteoporoze u muškaraca:

Natrijev risedronat u dozi od 35 mg jedanput tjedno pokazao je djelotvornost u muškaraca sa osteoporozom (raspon od 36 do 84 godine) u dvogodišnjem, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju u 284 bolesnika (natrijev risedronat 35 mg, n=191). Svi bolesnici primali su dodatno kalcij i vitamin D.

Povećanje mineralne gustoće kosti uočeno je najranije 6 mjeseci nakon početka primjene natrijevog risedronata. Natrijev risedronat u dozi od 35 mg jedanput tjedno pokazao je prosječno povećanje BMD-a u području lumbalne kralježnice, vrata femura, trohantera i kuka, u usporedbi s placebom, nakon 2 godine liječenja. Djelotvornost u prevenciji fraktura nije dokazana u ovom ispitivanju.

Učinak natrijevog risedronata na kosti (povećanje mineralne gustoće kosti i smanjenje biokemijskih pokazatelja koštane pregradnje) sličan je u muškaraca i žena.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene i djelotvornost natrijevog risedronata ispitana je u 3-godišnjem ispitivanju (randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano multicentrično ispitivanje paralelnih skupina u trajanju od jedne godine, nakon čega slijedi 2-godišnje liječenje otvorenog tipa) na pedijatrijskim bolesnicima u dobi od 4 do manje od 16 godina s blagom do umjerenom *osteogenesis imperfecta*. U ovom ispitivanju, bolesnici tjelesne težine 10-30 kg primali su 2,5 mg natrijevog risedronata dnevno, a bolesnici tjelesne težine veće od 30 kg primali su 5 mg natrijevog risedronata dnevno.

Nakon završetka jednogodišnje randomizirane, dvostruko slijepo, placebom kontrolirane faze ispitivanja, dokazano je statistički značajno povećanje mineralne gustoće kostiju (BMD) u lumbalnom dijelu kralježnice u skupini koja je primala natrijev risedronat u odnosu na placebo skupinu; međutim, također je nađen povećan broj bolesnika s najmanje 1 novom morfometričkom vertebralnom frakturom (identificirano rendgenom) u skupini koja je primala natrijev risedronat u usporedbi s placebom. Tijekom jednogodišnjeg dvostruko slijepog perioda ispitivanja, postotak bolesnika koji su prijavili kliničke frakture iznosio je 30,9% u skupini koja je primala natrijev risedronat te 49,0% u placebo skupini. U dijelu ispitivanja otvorenog tipa kada su svi bolesnici primali risedronat (12. – 36. mjesec), kliničke frakture prijavilo je 65,3% bolesnika koji su inicijalno bili randomizirani u placebo skupinu te 52,9% bolesnika inicijalno randomiziranih u skupinu s risedronatom. Sveukupno, rezultati ne podržavaju primjenu natrijevog risedronata u pedijatrijskih bolesnika s blagom do umjerenom *osteogenesis imperfecta*.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne doze apsorpcija je relativno brza (t_{\max} ~1 sat) te je neovisna o doziranju u ispitivanom rasponu doza (ispitivanje jednokratne doze, 2,5 mg do 30 mg; ispitivanja višekratnih doza, 2,5 mg do 5 mg na dan i do 50 mg na tjedan). Srednja oralna bioraspoloživost tablete iznosi 0,63% te se smanjuje kada se natrijev risedronat uzima s hranom. Bioraspoloživost je bila slična u žena i muškaraca.

Distribucija

Srednji volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže u ljudi iznosi 6,3 l/kg. Vežanje za proteine plazme iznosi oko 24%.

Biotransformacija

Nema dokaza o sistemskom metabolizmu natrijevog risedronata.

Eliminacija

Približno polovica apsorbirane doze natrijevog risedronata izlučuje se mokraćom unutar 24 sata, a 85% intravenski primijenjene doze izlučuje se mokraćom nakon 28 dana. Srednji bubrežni klirens iznosi 105 ml/min, a srednji ukupni klirens 122 ml/min, pri čemu je razlika klirensa vjerojatno povezana s adsorpcijom u kosti. Bubrežni klirens ne ovisi o koncentraciji te postoji linearna povezanost između bubrežnog klirensa i klirensa kreatinina. Neapsorbirani natrijev risedronat uklanja se nepromijenjen stolicom. Nakon peroralne primjene, profil odnosa koncentracija-vrijeme pokazuje tri faze eliminacije, s terminalnim poluvijekom od 480 sati.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nije potrebno prilagoditi doziranje.

Bolesnici koji uzimaju acetilsalicilatnu kiselinu/NSAIL

Među osobama koje redovito uzimaju acetilsalicilatnu kiselinu ili NSAIL (3 ili više dana u tjednu) incidencija štetnih događaja u gornjem dijelu gastrointestinalnog sustava bila je slična u bolesnika koji su uzimali natrijev risedronat i u onih u kontrolnoj skupini (vidjeti dio 4.5.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U toksikološkim ispitivanjima na štakorima i psima zabilježeni su o dozi ovisni toksični učinci natrijevog risedronata na jetru, primarno kao povećanje enzima, s histološkim promjenama u štakora. Klinički značaj tih zapažanja nije poznat. U štakora i pasa zabilježen je toksičan učinak na testise pri izlaganju dozama većima od terapijskih doza u ljudi. Često je zabilježena, o dozi ovisna pojava iritacije gornjih respiratornih putova u glodavaca. Slični su učinci zabilježeni i s drugim bisfosfonatima. U dugotrajnijim ispitivanjima na glodavcima zabilježeni su također učinci na donji respiratorni sustav, ali klinička značajnost ovih učinaka nije jasna. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti, pri izloženosti koja je slična kliničkoj izloženosti, zabilježene su promjene osifikacije sternuma i/ili lubanje fetusa liječenih štakora te hipokalcijemija i mortalitet skotnih ženki pred okot. Pri dozi od 3,2 mg/kg/dan u štakora i 10 mg/kg/dan u kunića nije bilo znakova teratogeneze, iako su podaci dostupni samo za mali broj kunića. Toksičnost za majku spriječila je ispitivanja s većim dozama. Ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenosti nisu pokazala poseban rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

kukuruzni škrob, prethodno geliran
celuloza, mikrokristalična

krospovidon
magnezijev stearat

Film ovojnica:
titanijev dioksid (E171)
laktoza hidrat
makrogol 4000
hipromeloza (E464)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

4 (1x4) filmom obložene tablete u PVC/PE/PVDC//Al blisteru

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o.
Radnička cesta 47
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-470510067

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

15. listopada 2012./14. prosinca 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Prosinac 2017.