

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

BONNA 35 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 35 mg natrijevog risedronata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg laktoza hidrata (vidjeti poglavlje 4.4.).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

BONNA 35 mg filmom obložene tablete su bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s utisnutom oznakom „35“ na jednoj strani tablete, promjera otprilike 11 mm.

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 bioraspoloživost, distribucija i eliminacija u starijih (>60 godina) bile slične u usporedbi s mlađim osobama.

Ovo se također pokazalo i u vrlo starih osoba (u dobi od 75 godina i u starijih) u postmenopauzalnoj populaciji.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega. Uzimanje natrijevog risedronata kontraindicirano je u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/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

Kroz usta. Hrana utječe na apsorpciju natrijevog risedronata, pa se, stoga, kako bi se osigurala odgovarajuća apsorpcija lijeka BONNA mora uzimati:

- prije doručka: najmanje 30 minuta prije prvog jela, ostalih lijekova ili pića (osim vode) za taj dan.

Bolesnike je potrebno uputiti da, ako zaborave uzeti dozu lijeka, trebaju uzeti jednu BONNA 35 mg filmom obloženu tabletu na dan kada se toga sjete. Nakon toga bolesnici trebaju nastaviti uzimati jednu tabletu tjedno na dan kada su tabletu inače i uzimali. Ne smiju se uzeti dvije tablete istog dana.

Tablete treba progutati cijele, ne smiju se sisati ili žvakati. Kako bi se olakšao ulazak tablete u želudac, lijek BONNA treba uzeti s čašom obične vode (≥ 120 ml) u stojećem položaju. Bolesnici ne bi trebali leći barem 30 minuta 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 u isto vrijeme s lijekom BONNA. Kako bi se postigla očekivana djelotvornost, treba se strogo pridržavati preporuka o doziranju (vidjeti dio 4.2.).

Djelotvornost bisfosfonata u liječenju 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 poduprli djelotvornost bisfosfonata, uključujući risedronat, u veoma starih bolesnika (> 80 godina) su ograničeni (vidjeti dio 5.1.).

Gastrointestinalna iritacija

Bisfosfonati su povezani s pojavom ezofagitisa, gastritisa, ezofagealnih i gastroduodenalnih ulceracija. Stoga je 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

Hipokalcemija se mora liječiti prije početka liječenja lijekom BONNA (vidjeti dio 4.3.). Ostale poremećaje metabolizma kostiju i minerala (npr. paratiroidna disfunkcija, hipovitaminoza D) treba liječiti kad se započne liječenje s lijekom BONNA.

Osteonekroza čeljusti

Osteonekroza čeljusti, općenito 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

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 (femura)

Atipične subtrohanterne 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 femura 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.

Rijetki nasljedni poremećaji

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali 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 ostalim 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 ne metabolizira se 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 kliničkom ispitivanju faze III liječenja osteoporoze u žena u postmenopauzi, s doziranjem natrijevog risedronata jednom tjedno, zabilježena je uporaba acetilsalicilatne kiseline u 57% odnosno nesteroidnih protuupalnih lijekova u 40% bolesnika. U bolesnika koje su redovno uzimali acetilsalicilatnu kiselinu ili nesteroidne protuupalne lijekove (3 ili više dana u tjednu) incidencija štetnih događaja u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta bila je slična u skupini koja je primala natrijev risedronat i u kontrolnoj skupini.

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Primjena natrijevog risedronata je kontraindicirana tijekom trudnoće i dojenja (vidjeti dio 4.3.). 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.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

BONNA 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 placebom (n=5048), a smatraju se moguće ili vjerojatno povezanim s natrijevim risedronatom, navedeni su u daljnjem tekstu unutar sljedećih kategorija (incidencije u odnosu na placebo prikazane su u zagradama):

vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Učestalost Organski sustav	često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja (1,8% prema 1,4%)		
Poremećaji oka		iritis ¹	
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija (5,0% prema 4,8%), dispepsija (4,5% prema 4,1%), mučnina (4,3% prema 4,0%), abdominalna bol (3,5% prema 3,3%), proljev (3,0% prema 2,7%)	gastritis (0,9% prema 0,7%), ezofagitis (0,9% prema 0,9%), disfagija (0,4% prema 0,2%), duodenitis (0,2% prema 0,1%), ulkus jednjaka (0,2% prema 0,2%)	glositis ($< 0,1\%$ prema 0,1%), suženje jednjaka ($< 0,1\%$ prema 0,0%)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićno-koštana bol (2,1% prema 1,9%)		
Pretrage			abnormalni testovi funkcije jetre ¹

¹ 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, kliničkom ispitivanju usporedba svakodnevne primjene 5 mg risedronata (n=480) i tjedne primjene 35 mg risedronata (n=485) u postmenopausalnih žena s osteoporozom, pokazala je sličan profil sigurnosti primjene i podnošljivosti za oba načina primjene. U tom ispitivanju su zabilježene sljedeće nuspojave, za koje se pretpostavlja da su moguće ili vjerojatno povezane s primijenjenim lijekom (s incidencijom većom kod 35 mg risedronata nego kod 5 mg risedronata): gastrointestinalni poremećaji (1,6% prema 1%) i bol (1,2% prema 0,8%).

U dvogodišnjem kliničkom ispitivanju koje je uključivalo samo muškarce s osteoporozom, sveukupna podnošljivost i sigurnost primjene bila je slična između skupine koja se liječila risedronatom i placebo skupine. Nuspojave su usporedive s onima koje su zabilježene u žena.

Laboratorijski nalazi: u nekih bolesnika zabilježeno je rano, prolazno, asimptomatsko i blago sniženje kalcija i fosfata u serumu.

Sljedeće dodatne nuspojave zabilježene su nakon stavljanja lijeka u promet:

Učestalost Organski sustav	rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)	vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)	nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka)
Poremećaji oka			uveitis
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	atipične subtrohanterične i dijafizne frakture bedrene kosti ²		osteonekroza čeljusti

Poremećaji kože i potkožnog tkiva			reakcije preosjetljivosti i kožne reakcije (angioedem, generalizirani osip, urtikariju), bulozne reakcije na koži (izolirani slučajevi Stevens-Johnsonovog sindroma, toksične epidermalne nekrolize i leukocitoklastičnog vaskulitisa), gubitak kose
Poremećaji imunološkog sustava			anafilaktička reakcija
Poremećaji jetre i žuči			ozbiljni poremećaji jetre ¹
Poremećaji uha i labirinta		osteonekroza vanjskog slušnog kanala ²	

¹ U većini zabilježenih slučajeva bolesnici su bili liječeni i s drugim lijekovima za koje se zna da uzrokuju poremećaje u radu jetre

² Nuspojava klase bisfosfonata

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 hipokalcemije 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. Koštana razgradnja je smanjena dok su osteoblastična aktivnost i mineralizacija kosti očuvane.

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 (engl. *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 postiglo za 3-6 mjeseci. Smanjenje biokemijskih markera koštane pregradnje bilo je slično nakon uzimanja tableta natrijevog risedronata 35 mg jednom na tjedan i tableta natrijevog risedronata 5 mg jednom na dan tijekom 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

Postmenopauzalna osteoporoza povezana je s brojnim faktorima rizika od frakture, uključujući malu koštanu masu, malu mineralnu gustoću kostiju (engl. *bone mineral density* - BMD), rani početak menopauze, pušenje te osteoporozu u obiteljskoj anamnezi. Klinička posljedica osteoporoze je fraktura. Prisutnost većeg broja faktora rizika povećava rizik od frakture.

U jednogodišnjem, dvostruko-slijepom, multicentričnom ispitivanju u žena s postmenopauzalnom osteoporozom učinak tjedne primjene 35 mg natrijevog risedronata (n=485) na prosječnu promjenu mineralne gustoće kostiju (BMD) u lumbalnoj kralježnici pokazao je jednak učinak kao i svakodnevna primjena 5 mg natrijevog risedronata (n=480).

U kliničkim se programima istraživao učinak natrijevog risedronata primijenjenog jednom dnevno na rizik frakture kuka i kralježaka u žena u ranoj i kasnoj menopauzi, s ili bez frakture. U svim skupinama, uključujući kontrolnu, ispitivale su se dnevne doze od 2,5 mg i 5 mg, uz primjenu kalcija i vitamina D (ako su osnovne vrijednosti bile niske). Procjena apsolutnog i relativnog rizika od novih fraktura kralježaka i kuka provedena je analizom vremena do prvog događaja.

- U dva placebom kontrolirana ispitivanja (n=3661), uključene su žene u menopauzi, mlađe od 85 godina, s postojećim frakturama kralježaka. Primjena 5 mg natrijevog risedronata na dan smanjila je relativni rizik od novih fraktura kralježaka u odnosu prema kontrolnoj skupini. U žena koje su imale dvije ili barem jednu frakturu kralježaka, smanjenje relativnog rizika iznosilo je 49%, odnosno 41% (incidencija novih fraktura kralježaka u skupinama koje su uzimale risedronat bila je 18,1% i 11,3%, odnosno 29,0% i 16,3% u placebo skupinama). Učinak liječenja uočen je najranije na kraju prve godine liječenja. Korist od liječenja uočena je i u žena s otprije postojećim višestrukim frakturama. Natrijev risedronat 5 mg na dan smanjio je i godišnji gubitak visine bolesnica u usporedbi s kontrolnom skupinom.
- Sljedeća dva placebom kontrolirana ispitivanja provedena su u žena u postmenopauzi, starijih od 70 godina s ili bez fraktura kralježaka na početku ispitivanja. Žene su bile u dobi od 70 do 79 godina s gustoćom kosti vrata femura (BMD) T-vrijednosti <-3 SD (raspon proizvođača, odnosno -2,5 SD prema NHANES III, engl. National Health and Nutrition Examination Survey) i s još najmanje jednim prisutnim faktorom rizika. Uključene su i žene starije od 80 godina s barem jednim faktorom rizika za frakturu kuka koji nije ovisio o stanju kostiju ili na temelju male mineralne gustoće kosti na vratu femura. Statistički značajan učinak risedronata u usporedbi s placebom postignut je tek kad su analizirane zajedno obje skupine bolesnika s primjenom 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 bolesnika s gustoćom kosti na vratu femura (BMD) T-vrijednosti $\leq -2,5$ SD (NHANES III) i s najmanje jednom prisutnom frakturom kralješka, liječenje natrijevim risedronatom u trajanju od tri godine smanjilo je relativni rizik od frakture kuka za

- 46% u usporedbi s kontrolnom skupinom (incidencija frakture kuka u obje skupine na risedronatu 2,5 i 5 mg bila je 3,8%, a za placebo 7,4%).
- podaci upućuju da se može uočiti ograničenja zaštita starijih od 80 godina, u odnosu prema mlađim skupinama. Mogući razlog je povećani utjecaj faktora koji ne ovise o stanju kosti u starijoj dobi.
 - u tim ispitivanjima, analiza podataka sekundarnog ishoda pokazala je smanjenje rizika od novih fraktura kralježaka u bolesnika s niskom gustoćom kosti na vratu femura (BMD) bez frakture kralježaka te u bolesnika s niskom gustoćom kosti na vratu femura (BMD) sa ili bez frakture kralježaka.
- Primjena 5 mg natrijevog risedronata na dan, tijekom 3 godine povećala je relativnu mineralnu gustoću kostiju (BMD) u usporedbi s kontrolnom skupinom u području lumbalne kralježnice, vrata femura, trohantera i karpalnog zgloba te održala postojeću gustoću kostiju u dijafizi radijusa.
 - U jednogodišnjem praćenju rezultata, nakon primjene 5 mg natrijevog risedronata na dan, tijekom 3 godine, zabilježena je brza reverzibilnost supresivnog djelovanja risedronata na stupanj pregradnje kosti.
 - Uzorci biopsije kostiju žena nakon menopauze, liječenih natrijevim risedronatom 5 mg na dan tijekom dvije do tri godine, pokazali su očekivano umjereno smanjenje pregradnje kostiju. Kost formirana tijekom liječenja risedronatom imala je normalnu lamelarnu strukturu i koštanu mineralizaciju. Ti podaci, zajedno sa smanjenjem incidencije osteoporozom uzrokovane frakture kralježaka u žena s osteoporozom, pokazuju da nema štetnog djelovanja na kvalitetu kostiju.

Endoskopski nalazi velikog broja bolesnika, s brojnim umjerenim do teškim gastrointestinalnim tegobama, koji su uzimali risedronat ili placebo (kontrolna skupina), 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 risedronat.

Liječenje osteoporoze u muškaraca

U dvostruko-slijepom, placebom kontroliranom (n=284), kliničkom ispitivanju dokazana je djelotvornost primjene 35 mg natrijevog risedronata (n=191) jednom tjedno, tijekom 2 godine u muškaraca s osteoporozom (u dobi 36-84 godina). Svi su bolesnici dodatno uzimali kalcij i vitamin D.

Povećanje BMD-a zabilježeno je najranije 6 mjeseci nakon početka primjene natrijevog risedronata. Primjena 35 mg natrijevog risedronata, jednom na tjedan, pokazala je povećanje prosječnog BMD-a u lumbalnom dijelu kralježnice, vratu femura, trohanteru i kuku u odnosu na placebo nakon 2 godine liječenja. U navedenom ispitivanju nije dokazana djelotvornost u sprečavanju fraktura.

Učinak primjene natrijevog risedronata (povećanje BMD rezultata i smanjenje BTM rezultata) na kosti 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) u pedijatrijskih bolesnika 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 natrijev risedronat (12. – 36. mjeseci), kliničke frakture prijavilo je 65,3% bolesnika koji su inicijalno randomizirani u placebo skupinu te 52,9%

bolesnika inicijalno randomiziranih u skupinu liječenu s natrijevim 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} iznosi otprilike 1 sat) i neovisna je o primijenjenoj dozi u rasponu od 2,5 do 30 mg nakon jednokratne primjene, odnosno 2,5 do 5 mg dnevno i do 50 mg tjedno, nakon višekratne primjene. Srednja oralna bioraspoloživost je 0,63% i smanjuje se kad se natrijev risedronat uzima s hranom. Bioraspoloživost je u žena i muškaraca slična.

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 risedronata.

Eliminacija

Otprilike polovica apsorbirane doze izlučuje se mokraćom kroz 24 sata, a 85% intravenski primijenjene doze izlučuje se u mokraći nakon 28 dana. Srednji bubrežni klirens iznosi 105 ml/min, a srednji ukupni klirens iznosi 122 ml/min, a razlika je vjerojatno povezana s adsorpcijom u kostima.

Bubrežni klirens ne ovisi o koncentraciji u plazmi te postoji linearna povezanost između bubrežnog klirensa i klirensa kreatinina. Neapsorbirani risedronat izlučuje se nepromijenjen stolicom. Nakon oralne primjene profil koncentracija-vrijeme pokazuje tri faze eliminacije s terminalnim poluvremenom eliminacije od 480 sati.

Starija populacija

U starijih osoba nije potrebno prilagođavati dozu.

Istodobna primjena risedronata i acetilsalicilatne kiseline ili nesteroidnih protuupalnih lijekova

U bolesnika koji su redovno uzimali acetilsalicilatnu kiselinu ili nesteroidne protuupalne lijekove (3 ili više dana u tjednu), incidencija štetnih događaja u gornjem dijelu gastrointestinalnog sustava bila je slična u skupinama koje su primale natrijev risedronat i 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 razine enzima, s histološkim promjenama u štakora. Klinički značaj tih zapažanja nije poznat.

U štakora i pasa zabilježen je toksični učinak na testise pri izloženosti koja je veća od izloženosti lijeku u ljudi. Često je zabilježena o dozi ovisna pojava iritacije gornjih respiratornih puteva u glodavaca. Slični učinci zabilježeni su i s ostalim bisfosfonatima. U dugotrajnijim ispitivanjima na glodavcima zabilježeni su učinci na donji respiratorni sustav, iako klinički značaj tih učinaka nije jasan.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti, pri dozama koje su slične kliničkim dozama, zabilježene su promjene osifikacije sternuma i/ili lubanje fetusa štakora koji su primali risedronat te hipokalcemija i mortalitet skotnih ženki kojima je omogućen 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 dobiveni na malom broju kunića. Toksičnost za majku spriječila je ispitivanje većih doza. Istraživanja genotoksičnosti i karcinogenosti nisu pokazala bilo kakav poseban rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
škrob, prethodno geliran
krospovidon
magnezijev stearat

Film ovojnica

hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
laktoza hidrat
makrogol/PEG 4000

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

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 tablete u PVC/PE/PVDC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika d.d.
Ulica Danica 5
48000 Koprivnica

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-928716663

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15.11.2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 21.12.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Prosinac, 2017.