

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

BONNA 75 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg natrijevog risedronata što odgovara 69,6 mg risedronatne kiseline.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: Jedna filmom obložena tableta sadrži 286,24 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

BONNA 75 mg filmom obložena tableta je blijedo roza, bikonveksna, okrugla filmom obložena tableta promjera 11,5 mm s utisnutom oznakom „75“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

BONNA je indicirana za liječenje osteoporoze u žena u postmenopauzi s povećanim rizikom nastanka fraktura (vidjeti dio 5.1.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena dnevna doza u odraslih je 75 mg oralno dva uzastopna dana u mjesecu. Prvu tabletu potrebno je uzeti istog dana svakog mjeseca, a drugu tabletu potrebno je uzeti sljedeći dan.

Način primjene

Hrana i polivalentni kationi utječu na apsorpciju natrijevog risedronata (vidjeti dio 4.5.) zbog čega se BONNA 75 mg mora uzimati prije doručka kako bi se osigurala odgovarajuća apsorpcija, najmanje 30 minuta prije prvog jela, drugih lijekova ili pića (osim obične vode) za taj dan. Obična voda je jedino piće s kojim bi trebalo uzimati BONNA 75 mg tablete. Neke mineralne vode sadrže veće koncentracije kalcija, te se ne bi trebale koristiti uz BONNA 75 mg tablete (vidjeti dio 5.2.).

Bolesnike koji zaborave uzeti dozu lijeka treba uputiti da nakon što se toga sjete, uzmu jednu BONNA 75 mg tabletu sljedeće jutro, osim ako je do uzimanja sljedeće mjesečne doze preostalo manje od 7 dana. Bolesnici bi zatim trebali nastaviti uzimati BONNA 75 mg tablete dva uzastopna dana u mjesecu, i to u dane kad su i inače uzimali tablete.

Ako je do sljedeće redovite mjesečne doze BONNA 75 mg preostalo manje od 7 dana, bolesnik treba pričekati sljedeći mjesec i nastaviti uzimati BONNA 75 mg dva uzastopna dana u mjesecu, prema uobičajenom rasporedu.

Ne smiju se uzeti tri tablete u istom tjednu.

Tabletu treba progutati cijelu, ne smije se sisati ili žvakati. Kako bi se olakšao ulazak tablete u želudac, BONNA 75 mg treba uzeti s čašom obične vode (≥ 120 ml) u uspravnom 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 procijeniti 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.

Stariji bolesnici

Nije potrebna prilagodba doze jer su bioraspodivnost, distribucija i eliminacija u starijih (>60 godina) sličnih vrijednosti kao u mlađih osoba, što se također pokazalo i u osoba starijih od 75 godina u postmenopauzi.

Oštećena funkcija 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.).

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na natrijev risedronat ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- hipokalcemija (vidjeti dio 4.4.)
- trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6.)
- teško narušena 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 kada i BONNA 75 mg (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 osteoporoze povezana je s prisutnošću male mineralne gustoće kostiju i/ili s prevalentnom frakturom.

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

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

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

- u bolesnika koji u povijesti bolesti imaju poremećaje ezofagusa s usporavanjem prolaska hrane kroz ezofagus ili pražnjenja ezofagusa, poput strikture ili ahalazije
- u bolesnika koji ne mogu ostati u uspravnom položaju barem 30 minuta nakon uzimanja tablete
- ako se risedronat daje bolesnicima s aktivnim ili nedavnim ezofagealnim poremećajima ili problemima gornjeg gastrointestinalnog trakta (uključujući Barrettov ezofagus).

Liječnik mora naglasiti važnost pridržavanja upute o doziranju te obraćanja pozornosti na bilo koji znak ili simptom moguće ezofagealne reakcije. Bolesnike treba uputiti da odmah potraže medicinsku pomoć, ako 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 BONNA 75 mg tabletama. Ostale poremećaje metabolizma kostiju i minerala (npr. paratiroidnu disfunkciju, hipovitaminozu D) treba liječiti kad se započne liječenje BONNA 75 mg tabletama.

Osteonekroza čeljusti, općenito povezana s vađenjem zuba i/ili lokalnom infekcijom (uključujući osteomijelitis), zabilježena je u bolesnika s karcinomom čije je liječenje prvenstveno uključivalo 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. Ne postoje podaci koji bi upućivali na to da bi prekid liječenja bisfosfonatima smanjio rizik od osteonekroze čeljusti u bolesnika kojima je potreban stomatološki zahvat. Klinička prosudba nadležnog liječnika trebala bi biti odlučujuća u planiranju liječenja svakog bolesnika posebno, temeljem individualne procjene koristi u odnosu na rizik.

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 subtrohanterične i dijafizealne frakture bedrene kosti zabilježene su tijekom liječenja bisfosfonatima, prvenstveno u bolesnika koji se dugotrajno liječe od osteoporoze. Te poprečne ili kratke kose frakture mogu nastati bilo gdje na bedrenoj kosti od neposredno ispod malog trohantera do neposredno iznad suprakondilarnog dijela. Te frakture nastaju nakon minimalne traume ili bez nje, a neki bolesnici osjete bol u bedru ili preponi, često praćenu radiološkim prikazom stres fraktura, tjednima odnosno mjesecima prije potpune frakture bedrene kosti. Frakture su često obostrane; stoga je u bolesnika liječenih bisfosfonatima s frakturom trupa 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.

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

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

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) utječe 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 uz dnevno doziranje, zabilježena je uporaba acetilsalicilatne kiseline u 33%, odnosno nesteroidnih protuupalnih lijekova u 45% bolesnika. U kliničkim ispitivanjima faze III, koja su uspoređivala dozu od 75 mg uzetu dva uzastopna dana u mjesecu i dozu od 5 mg dnevno u žena u postmenopauzi, zabilježena je uporaba acetilsalicilatne kiseline ili nesteroidnih protuupalnih lijekova u 54,8% bolesnica. Sličan postotak bolesnica iskusio je nuspojave u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta, bez obzira na uzimanje nesteroidnih protuupalnih lijekova i acetilsalicilatne kiseline.

Ako je potrebno, natrijev risedronat se može uzimati istodobno s nadomjesnom estrogenskom terapijom.

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. Natrijev risedronat se ne smije uzimati tijekom trudnoće ili dojenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Natrijev risedronat ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili 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 opaženih u kliničkim ispitivanjima bile su blage do umjerene težine i uglavnom nisu zahtijevale prekid liječenja.

Nepoželjni učinci 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 povezanima s natrijevim risedronatom, navedene su u daljnjem tekstu unutar sljedećih kategorija (incidencije u odnosu na placebo prikazane su u zagradama): vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$; $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

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 živčanog sustava	
Često	Glavobolja (1,8% prema 1,4%)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često	Bol u mišićima i kostima (2,1% prema 1,9%)
Poremećaji oka	
Manje često	Iritis*
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 (ponovnog pojavljivanja simptoma nakon ponovnog uzimanja lijeka) iz ranijih kliničkih ispitivanja.

U dvogodišnjem, dvostruko slijepom, multicentričnom kliničkom ispitivanju usporedbe uzimanja 5 mg natrijevog risedronata dnevno (n=613) i uzimanja 75 mg natrijevog risedronata dva uzastopna dana u mjesecu (n=616), u postmenopausalnih žena s osteoporozom, ukupni profili sigurnosti primjene bili su slični. Prijavljeni su sljedeći dodatni nepoželjni učinci, koje su ispitivači ocijenili moguće ili vjerojatno povezanim s natrijevim risedronatom (incidencija veća u skupini koja je primala 75 mg natrijevog risedronata, nego u skupini koja je primala 5 mg).

Poremećaji probavnog sustava	
Često	Erozivni gastritis (1,5% prema 0,8%), povraćanje (1,3% prema 1,1%)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često	Artralgiya (1,5% prema 1,0%), bol u kostima (1,1% prema 0,5%) i bol u ekstremitetima (1,1% prema 0,5%)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Manje često	Reakcije akutne faze, kao što su vrućica i/ili bolest nalik gripi (unutar 5 dana od primjene prve doze; 0,6% prema 0,0%)
Pretrage	U nekih bolesnika opaženo je rano, prolazno, asimptomatsko i blago smanjenje razine kalcija i fosfata u serumu.

Sljedeće dodatne nuspojave zabilježene su nakon stavljanja lijeka u promet:

Poremećaji imunološkog sustava	
Nepoznato	Anafilaktička reakcija
Poremećaji oka	
Nepoznato	Iritis, uveitis
Poremećaji uha i labirinta	
Vrlo rijetko	Osteonekroza vanjskog slušnog kanala*
Poremećaji jetre i žuči	
Nepoznato	Teški poremećaji jetre (u većini prijavljenih slučajeva bolesnici su također liječeni s drugim lijekovima za koje je poznato da uzrokuju poremećaje jetre)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Nepoznato	Preosjetljivost i kožne reakcije, uključujući angioedem, generalizirani osip, urtikariju i bulozne kožne reakcije, od kojih neke teške, uključujući izolirane slučajeve Stevens-Johnsonova sindroma, toksične epidermalne nekrolize i leukocitoklastičnog vaskulitisa; gubitak kose
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Rijetko	Atipične subtrohanterične i dijafizealne frakture bedrene

	kosti*
Nepoznato	Osteonekroza čeljusti

*reakcije zabilježene tijekom iskustva nakon stavljanja lijeka u promet (nuspojave 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 se traži 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 specifičnih podataka o liječenju akutnog 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. 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. U dvogodišnjem ispitivanju, smanjenje biokemijskih markera koštane pregradnje (urinarni N telopeptid i specifična koštana alkalna fosfataza u serumu), bilo je slično nakon uzimanja tableta natrijevog risedronata u dozi od 75 mg dva uzastopna dana u mjesecu i natrijevog risedronata u dozi od 5 mg dnevno, nakon 24 mjeseca.

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

Liječenje postmenopausalne osteoporoze

Brojni faktori rizika povezani su s postmenopausalnom osteoporozom uključujući malu koštanu masu, malu mineralnu gustoću kostiju, postojanje prethodnog prijeloma, ranu menopauzu, pušenje i konzumaciju alkohola 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 (eng. *bone mineral density* - BMD) u lumbalnoj kralježnici, natrijev risedronat u dozi od 75 mg (n=524) uziman dva uzastopna dana u

mjesecu, pokazao je učinak ekvivalentan dozi od 5 mg dnevno (n=527), u dvogodišnjem, dvostruko slijepom, multicentričnom kliničkom ispitivanju u postmenopauzalnih žena s osteoporozom. Obje grupe su imale statistički značajno povećanje mineralne gustoće kostiju (BMD) u lumbalnoj kralježnici, od početnog do 6., 12. i 24. mjeseca, te na kraju ispitivanja.

U kliničkom se programu ispitivao učinak natrijevog risedronata primijenjenog jednom dnevno na rizik 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 prve pojave frakture.

- U dva ispitivanja kontrolirana placebom (n=3661) uključene su žene u postmenopauzi, mlađe od 85 godina, s prisutnim frakturama kralježaka. Natrijev risedronat u dozi od 5 mg na dan, koji se uzimao tri godine, smanjio je relativni rizik od novih fraktura kralježaka u odnosu prema kontrolnoj skupini. U žena koje su imale najmanje 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 terapije. Natrijev risedronat u dozi od 5 mg na dan također je smanjio i godišnji gubitak visine u usporedbi s kontrolnom skupinom.
- Dodatna dva, placebom kontrolirana ispitivanja uključivala su žene u postmenopauzi starije od 70 godina, sa ili bez frakture kralježaka na početku terapije. Uključene su žene u dobi od 70-79 godina s gustoćom kosti vrata femura (BMD T-vrijednost) < -3 SD (raspon proizvođača, npr. prema NHANES III $-2,5$ SD) 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 kostiju ili male mineralne gustoće kosti na vratu femura. Statistička značajnost djelotvornosti natrijevog risedronata u usporedbi s placebom postigla se tek kad su se zbrojile obje skupine ispitanika (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 vrata femura (BMD T-vrijednost) $\leq -2,5$ SD (NHANES III) i s najmanje jednom prisutnom frakturom kralježaka, liječenje natrijevim risedronatom u trajanju od 3 godine smanjilo je relativni 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 na moguću slabiju zaštitu od navedene, u bolesnika u vrlo staroj dobi (≥ 80 godina). To se može pripisati povećanom utjecaju drugih faktora, koji nisu u izravnoj vezi sa stanjem kostiju, na frakturu kuka u starijoj dobi.
 - U ovim ispitivanjima, podaci analizirani kao sekundarni ishod upućivali su na smanjenje rizika od novih fraktura kralježaka u bolesnika s malom gustoćom kosti na vratu femura (BMD) bez frakture kralježaka te u bolesnika s malom gustoćom kosti na vratu femura (BMD) sa ili bez frakture kralježaka.
- Natrijev risedronat u dozi od 5 mg na dan uziman tijekom 3 godine, povećao je mineralnu gustoću kosti (BMD) u odnosu na kontrolnu skupinu u području lumbalne kralježnice, vrata femura, trohantera i ručnog zgloba te održao gustoću kosti 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 kosti žena u postmenopauzi, liječenih natrijevim risedronatom u dozi od 5 mg dnevno tijekom dvije do tri godine, pokazali su očekivano umjereno smanjenje pregradnje kosti. Kost formirana tijekom liječenja natrijevim risedronatom imala je normalnu lamelarnu strukturu i koštanu mineralizaciju. Ti podaci, zajedno sa smanjenjem incidencije osteoporoze uzrokovane frakture kralježaka u žena s osteoporozom, pokazuju da nema štetnog djelovanja na kvalitetu kosti.

- Endoskopski nalazi u velikog broja bolesnika koji su uzimali natrijev risedronat ili placebo (kontrolna skupina), 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 rijetko zabilježen duodenitis u skupini koja je uzimala natrijev risedronat.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene i djelotvornost natrijevog risedronata ispitivana je u trogodišnjem ispitivanju (randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multicentričnom ispitivanju s usporednim skupinama u trajanju od jedne godine nakon čega je uslijedilo dvogodišnje *open-label* ispitivanje) u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do 16 godina koji boluju od blage do umjereno teške *osteogenesis imperfecta*. U ovom ispitivanju bolesnici tjelesne težine 10 do 30 kg primali su risedronat u dozi 2,5 mg dnevno, dok su bolesnici tjelesne težine veće od 30 kg primali risedronat u dozi od 5 mg dnevno.

Nakon završetka jednogodišnje faze randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog ispitivanja, dokazano je statistički značajno povećanje mineralne gustoće kostiju (BMD) u lumbalnom dijelu kralježnice u skupini koja je primala risedronat u odnosu na placebo skupinu; međutim, također je nađen povećan broj od najmanje 1 nove morfometričke vertebralne frakture (identificirano rendgenom) u skupini koja je primala risedronat u usporedbi s placebom. Tijekom jednogodišnjeg dvostruko slijepog perioda, postotak bolesnika s prijavljenim prijelomima bio je 30,9% u skupini koja je uzimala risedronat u odnosu na 49,0% u placebo grupi. U *open-label* razdoblju kada su svi bolesnici primali risedronat (12 do 36 mjeseci) kliničke frakture su prijavljene u 65,3% bolesnika inicijalno randomiziranih u placebo skupinu u odnosu na 52,9% bolesnika inicijalno randomiziranih u risedronat skupinu. Sveukupno, podaci ne podržavaju primjenu natrijevog risedronata u pedijatrijskih bolesnika s blagom do umjereno teškom *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 (jednokratno doziranje, od 2,5 mg do 30 mg; višekratno doziranje, od 2,5 mg do 5 mg dnevno te do 75 mg dnevno tijekom dva uzastopna dana u mjesecu). Srednja oralna bioraspoloživost tablete iznosi 0,63% te se smanjuje kad se natrijev risedronat uzima s hranom. U usporedbi sa 4-satnim neuzimanjem hrane nakon uzimanja tablete, bioraspoloživost se smanjila za otprilike 50%, odnosno 30% ako je obrok konzumiran 30 minuta ili jedan sat nakon uzimanja risedronata. Pokazalo se da uzimanje tablete od 75 mg s tvrdom vodom smanjuje bioraspoloživost za otprilike 60%, u usporedbi s mekom vodom. 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 u plazmi, te postoji linearna povezanost između bubrežnog klirensa i klirensa kreatinina. Neapsorbirani natrijev risedronat izlučuje se nepromijenjen stolicom. Nakon oralne primjene, profil koncentracija-vrijeme pokazuje tri faze eliminacije, s terminalnim poluvijekom eliminacije od 480 sati.

Posebne skupine bolesnika

Stariji bolesnici

Nije potrebno prilagoditi doziranje.

Bolesnici koji uzimaju acetilsalicilatnu kiselinu/NSAIL

Među bolesnicima koji redovito uzimaju acetilsalicilatnu kiselinu ili NSAIL (3 ili više dana u tjednu) incidencija nuspojava 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. Kliničko značenje tih zapažanja nije poznato. U štakora i pasa zabilježen je toksičan učinak na testise pri izlaganju dozama većim 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 dozama koje su slične kliničkim dozama, zabilježene su promjene osifikacije sternuma i/ili lubanje fetusa doziranih štakora, te hipokalcijemija i mortalitet skotnih ženki kojima je omogućen okot. Pri dozama od 3,2 mg/kg/dan u štakora i 10 mg/kg/dan u kunića nije bilo znakova teratogenosti, iako su podaci dostupni samo za mali broj kunića. Toksičnost za majku spriječila je ispitivanje većih doza. Ispitivanja genotoksičnosti i karcinogenosti nisu pokazala poseban rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična
laktoza hidrat
krospovidon
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

hipromeloza
hidroksipropilceluloza
makrogol 400
makrogol 8000
titanijev dioksid (E171)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
željezov oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

30 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

2 (1x2) tablete u PVC/PVdC//Al blisteru.

6 (3x2) tableta u PVC/PVdC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-480893971

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. srpnja 2015.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. srpnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20. srpnja 2020.