

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Actonel Combi D 35 mg filmom obložene tablete + 1000 mg / 880 IU šumeće granule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 35 mg natrijevog risedronata (što odgovara količini od 32,5 mg risedronatne kiseline).

Jedna vrećica šumećih granula sadrži 1000 mg kalcija (u obliku 2500 mg kalcijevog karbonata) i 22 mikrograma (880 IU) kolekalciferola (vitamin D<sub>3</sub>).

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 126,0 mg laktoze hidrata (što odgovara količini od 119,7 mg laktoze).

Jedna vrećica šumećih granula sadrži kalij (163 mg), saharozu (1,7 mg) i sorbitol (1,1 mg).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

#### *Filmom obložena tableta*

Ovalna, svijetlonarančasta, filmom obložena tableta dimenzija 11,7 x 5,8 mm, s oznakama RSN na jednoj strani i 35 mg na drugoj strani.

#### *Šumeće granule*

Bijele šumeće granule.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

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

Actonel Combi D namijenjen je za primjenu samo u bolesnika za koje je utvrđeno da količina kalcija i vitamina D<sub>3</sub> koju pripravak sadržava pruža odgovarajuću nadopunu.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Actonel Combi D je kombinirano pakiranje koje se sastoji od Actonel 35 mg filmom obložene tablete ili tableta i vrećica s kalcijem/vitaminom D<sub>3</sub> u kutiji.

#### Doziranje

Preporučenu dozu za odrasle čini jedna tableta Actonela 35 mg koja se uzima prvi dan, a nakon toga se, počevši od drugog dana, uzima 1 vrećica s kalcijem/vitaminom D<sub>3</sub> dnevno tijekom sljedećih 6 dana. Taj se 7-dnevni slijed ponavlja svaki tjedan počevši s tabletom Actonela 35 mg.

## Način primjene

### *Actonel 35 mg (svijetlonarančasta tableta)*

Actonel 35 mg tabletu potrebno je uzimati na usta istoga dana svaki tjedan.

Hrana utječe na apsorpciju natrijevog risedronata, pa se stoga, da bi se osigurala odgovarajuća apsorpcija, Actonel 35 mg tableta mora uzimati:

- prije doručka: i to najmanje 30 minuta prije prvog obroka, drugog lijeka ili pića (osim obične vode) u danu.

Tableta se mora progutati cijela, ne smije se žvakati ili cuclati. Kako bi se olakšao ulazak tablete u želudac, Actonel 35 mg tableta mora se uzeti s čašom obične vode ( $\geq 120$  ml) u stojećem položaju. Bolesnici ne smiju leći barem pola sata nakon uzimanja tablete (vidjeti dio 4.4.).

### *Kalcij /vitamin D<sub>3</sub> (vrećica)*

Kalcij/vitamin D<sub>3</sub> u vrećici potrebno je uzimati svaki dan tijekom 6 dana tjedno počevši od dana nakon uzimanja Actonel 35 mg tablete. Sadržaj vrećice potrebno je usuti u čašu obične vode, promiješati i popiti odmah nakon što se pjenušanje smiri.

Bolesnika je potrebno uputiti da ako zaboravi uzeti dozu Actonel 35 mg tablete, tabletu uzme sljedeći dan ujutro prema uputama za doziranje. U tom slučaju, bolesnik mora uzeti vrećicu s kalcijem/vitaminom D<sub>3</sub> dan nakon toga. Bolesnika je potrebno uputiti da nikada ne smije uzeti tabletu i vrećicu isti dan.

Bolesnika je potrebno uputiti da ako zaboravi uzeti dozu kalcija/vitamina D<sub>3</sub> u vrećici, nastavi s uzimanjem jedne vrećice dnevno počevši s danom kada se sjetio uzeti dozu. Bolesnika je potrebno uputiti da ne smije uzeti dvije vrećice isti dan. Sve preostale vrećice kalcija/vitamina D<sub>3</sub> na kraju tjednog ciklusa potrebno je ukloniti.

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

## Posebne populacije

### *Stariji bolesnici*

Nije potrebna prilagodba doze jer su bioraspodjivost, distribucija i eliminacija bile slične u starijih (> 60 godina) u usporedbi s mlađim osobama. Isto se pokazalo i u vrlo starih osoba u postmenopauzi, u dobi od 75 godina i starijih.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagoditi dozu za bolesnike s blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega. Uzimanje natrijevog risedronata i kalcija/vitamina D<sub>3</sub> 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 i djelotvornosti (također vidjeti dio 5.1.).

## **4.3. Kontraindikacije**

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

Hipokalcijemija (vidjeti dio 4.4.).

Hiperkalcijemija.

Hiperkalciurija.  
Bolesti i/ili stanja (kao što je produljena nepokretnost) povezana s hiperkalcijemijom i/ili hiperkalciurijom.  
Nefrolitijaza.  
Trudnoća i dojenje.  
Teško oštećena bubrežna funkcija (klirens kreatinina <30 ml/min).  
Hipervitaminoza vitamina D.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Natrijev risedronat

Hrana, pića (osim obične vode) i lijekovi koji sadrže polivalentne katione (kao što su kalcij, magnezij, željezo i aluminij) utječu na apsorpciju natrijevog risedronata i ne smiju se uzimati u isto vrijeme (vidjeti dio 4.5.). Zbog toga je tabletu natrijevog risedronata (svijetlonarančasta tableta) potrebno uzeti najmanje 30 minuta prije prvog obroka, drugog lijeka ili pića u tom danu (vidjeti dio 4.2.).

Djelotvornost bisfosfonata u liječenju postmenopauzalne osteoporoze povezana je s niskom mineralnom gustoćom kostiju (BMD) [T-rezultat kuka ili lumbalne kralježnice  $\leq -2,5$  SD] i/ili s prevalencijom frakture.

Visoka dob ili klinički faktori rizika za frakturu sami nisu dovoljan razlog za početak liječenja osteoporoze bisfosfonatima. Ograničeni su dokazi koji bi poduprli djelotvornost bisfosfonata, uključujući i natrijevog risedronata, u vrlo starih žena (> 80 godina) (vidjeti dio 5.1.).

Bisfosfonati su povezani s pojavom ezofagitisa, gastritisa, ezofagealnih ulceracija 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 u uspravnom položaju 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).

Liječnik mora bolesnicima naglasiti važnost pridržavanja upute o doziranju te obraćanja pažnje na bilo koje znakove ili simptome moguće ezofagealne reakcije. Bolesnike je potrebno uputiti da potraže pravovremenu medicinsku pomoć, ako se razviju simptomi ezofagealne iritacije, kao što su disfagija, bol pri gutanju, retrosternalna bol ili pojava/pogoršanje žgaravice.

Hipokalcijemija se mora liječiti prije početka uzimanja Actonela Combi D. Ostali poremećaji metabolizma kostiju i minerala (npr. paratireoidna disfunkcija, hipovitaminoza vitamina D) moraju se liječiti kad se započne liječenje s Actonelom Combi D.

Osteonekroza čeljusti, obično 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 istodobnim rizičnim čimbenicima (npr. karcinom, kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi, loša oralna higijena) potrebno je 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 razvije za vrijeme liječenja bisfosfonatima, stomatološki kirurški zahvat može pogoršati stanje. Za bolesnike kojima je potreban stomatološki zahvat, ne postoje dostupni podaci koji ukazuju smanjuje li prekid liječenja bisfosfonatima rizik od osteonekroze čeljusti. Klinička prosudba nadležnog liječnika treba 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 (femura)*

Atipične subtrohanterne i dijafizne frakture bedrene kosti zabilježene su tijekom liječenja bisfosfonatima, prvenstveno u bolesnika koji se dugotrajno liječe zbog osteoporozе. 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. Ti prijelomi 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 se u bolesnika liječenih bisfosfonatima s frakturom dijafize bedrene kosti mora pregledati kontralateralna bedrena kost. Također je zabilježeno slabo zacjeljivanje tih fraktura. U tijeku evaluacije bolesnika u kojih se sumnja da imaju atipičnu frakturu femura mora se razmotriti prekid liječenja bisfosfonatima na temelju individualne procjene koristi i rizika.

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

U bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega ili u onih koji u povijesti bolesti imaju zabilježenu apsorptivnu ili bubrežnu hiperkalcijuriju, nefrokalcinozu, stvaranje bubrežnih kamenaca ili hipofosfatemiju, potrebno je redovito nadzirati funkciju bubrega, te kalcij i fosfat u serumu i mokraći.

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.

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

#### Kalcijev karbonat/vitamin D<sub>3</sub>

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, vitamin D<sub>3</sub> potrebno je primjenjivati s oprezom i pratiti učinak na razinu kalcija i fosfata. Potrebno je uzeti u obzir rizik od kalcifikacije mekog tkiva. U bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega, vitamin D u obliku kolekalciferola se ne metabolizira normalno, te je potrebno koristiti drugi oblik vitamina D (vidjeti dio 4.3.).

Tijekom dugotrajnog liječenja potrebno je pratiti razinu kalcija u serumu i mokraći, te pratiti funkciju bubrega mjerenjem serumskog kreatinina. Praćenje je osobito važno u starijih bolesnika koji se istodobno liječe srčanim glikozidima ili diureticima (vidjeti dio 4.5.) i u bolesnika koji imaju veliku sklonost stvaranju kamenaca. Liječenje se mora smanjiti ili prekinuti u slučaju da kalcij u urinu prijeđe 7,5 mmol/24 sata (300 mg/24 sata). U slučaju hiperkalcijemije ili znakova oštećene funkcije bubrega, uzimanje vrećica s kalcijem/vitaminom D<sub>3</sub> mora se prekinuti.

Dozu vitamina D<sub>3</sub> u vrećicama potrebno je uzeti u obzir prilikom propisivanja drugih lijekova koji sadrže vitamin D. Dodatne doze kalcija ili vitamina D potrebno je uzimati pod strogim medicinskim nadzorom. U takvim slučajevima potrebno je učestalo pratiti razinu kalcija u serumu i izlučivanje kalcija mokraćom.

Kalcij/vitamin D<sub>3</sub> u vrećicama potrebno je uzimati s oprezom u bolesnika sa sarkoidozom zbog rizika od povećanog metabolizma vitamina D u njegov aktivni metabolit. U tih se bolesnika mora nadzirati razina kalcija u serumu i izlučivanje kalcija mokraćom.

Kalcij/vitamin D<sub>3</sub> u vrećicama potrebno je uzimati s oprezom u nepokretnih bolesnika s osteoporozom zbog povećanog rizika od hiperkalcijemije. Liječenje kalcijem/vitaminom D<sub>3</sub> može se prekinuti pri produljenoj nepokretnosti i nastaviti tek kada bolesnik ponovno postane pokretan.

Ovaj lijek sadrži sorbitol i saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži kalij (163 mg po vrećici). Navedeno se mora uzeti u obzir u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili u bolesnika koji su na dijeti s kontroliranim unosom kalija.

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

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### Natrijev risedronat

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija s natrijevim risedronatom. Međutim, 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 s dnevnim doziranjem natrijevog risedronata, zabilježena je uporaba acetilsalicilatne kiseline ili nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) u 33% odnosno 45% bolesnika. U studiji faze III liječenja osteoporoze s tjednim doziranjem, zabilježena je uporaba acetilsalicilatne kiseline ili nesteroidnih protuupalnih lijekova u 57%, odnosno 40% bolesnika. 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 skupini koja je primala natrijev risedronat i u kontrolnoj skupini.

Ako se smatra potrebnim, natrijev risedronat može se uzimati istodobno s nadomjesnom estrogenskom terapijom.

##### Kalcijev karbonat/vitamin D<sub>3</sub>

Tiazidni diuretici smanjuju izlučivanje kalcija mokraćom. Zbog povećanog rizika od hiperkalcijemije potrebno je redovito praćenje serumskog kalcija tijekom istodobne primjene tiazidnih diuretika.

Sistemski kortikosteroidi smanjuju apsorpciju kalcija. Tijekom istodobne primjene, može biti potrebno povećati dozu kalcija.

Kalcijev karbonat može utjecati na apsorpciju istodobno primijenjenih tetraciklinskih pripravaka. Iz tog razloga tetraciklinske pripravke potrebno je primijeniti barem dva sata prije ili četiri do šest sati nakon peroralnog unosa kalcijevog karbonata/vitamina D<sub>3</sub>.

Hiperkalcijemija može povećati toksičnost digitalisa i drugih srčanih glikozida (rizik od disritmije) tijekom liječenja kalcijem u kombinaciji s vitaminom D<sub>3</sub>. U tih je bolesnika potrebno nadzirati elektrokardiogram (EKG) i razinu kalcija u serumu.

Ako se istodobno uzima natrijev fluorid, potrebno ga je primijeniti najmanje tri sata prije unosa kalcijevog karbonata/vitamina D<sub>3</sub> zbog mogućeg smanjenja gastrointestinalne apsorpcije.

Oksalna kiselina (koja se nalazi u špinatu i rabarbari) i fitinska kiselina (koja se nalazi u cjelovitim žitaricama) mogu inhibirati apsorpciju kalcija stvaranjem netopljivih spojeva s ionima kalcija. Bolesnici ne smiju uzimati pripravke kalcija unutar dva sata od uzimanja hrane s visokom koncentracijom oksalne i fitinske kiseline.

Istodobno liječenje sa smolama iz skupine ionskih izmjenjivača kao što je kolestiramin ili laksativima kao što je parafinsko ulje može smanjiti gastrointestinalnu apsorpciju vitamina D.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Ovaj lijek je kontraindiciran tijekom trudnoće i dojenja (vidjeti dio 4.3.).

##### Natrijev risedronat

###### *Trudnoća*

Nema odgovarajućih podataka o primjeni natrijevog risedronata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Natrijev risedronat ne smije se uzimati tijekom trudnoće.

###### *Dojenje*

Studije na životinjama upućuju da mala količina natrijevog risedronata prelazi u majčino mlijeko. Natrijev risedronat ne smije se uzimati tijekom dojenja.

##### Kalcijev karbonat/vitamin D<sub>3</sub>

###### *Trudnoća*

Tijekom trudnoće dnevni unos kalcija ne smije prijeći 1500 mg, a kolekalciferola 600 IU (15 µg vitamina D<sub>3</sub>). Nema naznaka da je vitamin D teratogen pri terapijskim dozama u ljudi. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost visokih doza vitamina D. U trudnica predoziranje kalcijem i vitaminom D mora se izbjegavati jer je trajna hiperkalcijemija povezana sa štetnim učincima na fetus u razvoju. Granule Actonela Combi D ne smiju se uzimati tijekom trudnoće.

###### *Dojenje*

Kalcij i vitamin D<sub>3</sub> prelaze u majčino mlijeko. Granule Actonela Combi D ne smiju se uzimati tijekom dojenja.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Actonel Combi D ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8. Nuspojave

### Natrijev risedronat

Natrijev risedronat ispitan je u kliničkim ispitivanjima faze III koja su uključivala više od 15000 bolesnika. Većina nuspojava opažena u kliničkim ispitivanjima bila je blage do umjerene težine i uglavnom nije zahtijevala prekid liječenja.

Štetna iskustva zabilježena u kliničkim ispitivanjima faze III u žena s osteoporozom u postmenopauzi koje su se liječile do 36 mjeseci s natrijevim risedronatom 5 mg/dan (n=5020) ili placebom (n=5048), a smatraju se moguće ili vjerojatno povezanim 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 ( $\geq 1/10000$ ;  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ).

#### *Poremećaji živčanog sustava*

Često: glavobolja (1,8% prema 1,4%)

#### *Poremećaji oka*

Manje često: iritis\*

#### *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 vrijed (0,2% prema 0,2%)

Rijetko: glositis ( $< 0,1\%$  prema 0,1%), ezofagealna striktura ( $< 0,1\%$  prema 0,0%)

#### *Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva*

Često: bol u mišićima i kostima (2,1% prema 1,9%)

#### *Pretrage*

Rijetko: abnormalni testovi jetrene funkcije\*

\* Nema značajne incidencije iz studija osteoporoze faze III; učestalost je temeljena na nalazima štetnog događaja/pretraga/rechallenge-a iz ranijih kliničkih ispitivanja.

U jednogodišnjem, dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju usporedbe dnevnog uzimanja 5 mg risedronata (n=480) i tjednog uzimanja 35 mg natrijevog risedronata (n=485) u postmenopauzalnih žena s osteoporozom, ukupni profili sigurnosti i podnošljivosti bili su slični. Zabilježena su sljedeća dodatna štetna iskustva za koja su ispivači smatrali da su moguće ili vjerojatno povezana s lijekom (incidencija veća u skupini s risedronatom od 35 mg nego u skupini s natrijevim risedronatom od 5 mg): poremećaji probavnog sustava (1,6% prema 1,0%) i bol (1,2% prema 0,8%).

#### *Pretrage*

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

Sljedeće nuspojave zabilježene su nakon stavljanja lijeka u promet, unutar sljedećih kategorija učestalosti: rijetko ( $\geq 1/10000$ ;  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

*Poremećaji imunološkog sustava*  
Nepoznato: Anafilaktička reakcija.

*Poremećaji oka*  
Nepoznato: Iritis, uveitis.

*Poremećaji uha i labirinta*  
Vrlo rijetko: Osteonekroza vanjskog slušnog kanala (nuspojava razreda bisfosfonata).

*Poremećaji jetre i žuči*  
Nepoznato: Ozbiljni poremećaji jetre. U većini zabilježenih 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, pri čemu su neke teške uključujući izolirane slučajeve Stevens-Johnson sindroma, toksične epidermalne nekrolize i leukocitoklastičnog vaskulitisa, gubitak kose.

*Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva*  
Rijetko: Atipične subtrohanterne i dijafizne frakture bedrene kosti (nuspojava razreda bisfosfonata).  
Nepoznato: Osteonekroza čeljusti.

Kalcijev karbonat/vitamin D<sub>3</sub>  
Nuspojave dalje u tekstu su navedene prema organskim sustavima i učestalosti sukladno kategorijama: 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 ( $< 1/10000$ ).

*Poremećaji metabolizma i prehrane*  
Manje često: hiperkalcijemija i hiperkalciurija.

*Poremećaji probavnog sustava*  
Rijetko: konstipacija, flatulencija, mučnina, bol u abdomenu i proljev.

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva*  
Rijetko: svrbež, osip i urtikarija.

#### 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: **navedenog u Dodatku V**.

#### **4.9. Predoziranje**

##### *Natrijev risedronat*

Nisu dostupni posebni podaci o liječenju predoziranja uzrokovanog natrijevim risedronatom.

Nakon značajnog predoziranja može se očekivati sniženje serumskog kalcija. U nekih bolesnika mogu se pojaviti znaci i simptomi hipokalcijemije.



Kako bi se vezao natrijev risedronat i smanjila njegova apsorpcija, potrebno je 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.

#### *Kalcijev karbonat/vitamin D<sub>3</sub>*

Predožiranje može dovesti do hipervitaminoze, hiperkalciurije i hiperkalcijemije. Simptomi hiperkalcijemije mogu uključivati anoreksiju, žeđ, mučninu, povraćanje, konstipaciju, bol u trbuhu, mišićnu slabost, umor, mentalne poremećaje, polidipsiju, poliuriju, bol u kostima, nefrokalcinozu, bubrežne kamence i, u teškim slučajevima, srčane aritmije. Ekstremna hiperkalcijemija može dovesti do kome i smrti. Trajno visoka razina kalcija može dovesti do ireverzibilnog oštećenja bubrega i kalcifikacije mekog tkiva.

#### *Liječenje hiperkalcijemije*

Liječenje kalcijem mora se prekinuti. Liječenje s tiazidnim diureticima, litijem, vitaminom A, vitaminom D<sub>3</sub> i srčanim glikozidima također se mora prekinuti. Pražnjenje želuca u bolesnika s narušenom svijesti. Rehidracija i, ovisno o težini, izolirano ili kombinirano liječenje diureticima Henleove petlje, bisfosfonatima, kalcitoninom i kortikosteroidima. Moraju se pratiti elektroliti u serumu, funkcija bubrega i diureza. U teškim slučajevima potrebno je nadzirati EKG i centralni venski tlak.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: bisfosfonati, kombinacije, ATK oznaka: M05BB04.

#### Natrijev risedronat

##### *Mehanizam djelovanja*

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

##### *Farmakodinamički učinci*

U prekliničkim studijama natrijev risedronat pokazao je snažnu antiosteoklastičnu i antiresorptivnu aktivnost te, o dozi ovisno povećanje koštane mase i biomehaničke snage skeleta. Tijekom farmakodinamičkih i kliničkih ispitivanja, aktivnost natrijevog risedronata bila je potvrđena mjerenjem biokemijskih markera koštane pregradnje. Smanjenje vrijednosti biokemijskih markera koštane pregradnje zabilježeno je u prvom mjesecu liječenja, a maksimum je dosegnut za 3-6 mjeseci. Smanjenje vrijednosti biokemijskih markera koštane pregradnje pri tjednom uzimanju natrijevog risedronata od 35 mg i dnevnom uzimanju natrijevog risedronata od 5 mg bilo je slično nakon 12 mjeseci.

##### *Klinička djelotvornost i sigurnost*

##### Liječenje postmenopauzalne osteoporoze

Brojni faktori rizika povezani su s postmenopauzalnom osteoporozom, uključujući malu koštanu masu, nisku mineralnu gustoću kostiju, ranu menopauzu, pušenje u anamnezi te pojavu osteoporoze u obiteljskoj anamnezi. Klinička posljedica osteoporoze je fraktura. Rizik frakture povećava se većim brojem rizičnih faktora.

Na temelju učinaka na prosječnu promjenu mineralne gustoće kostiju (BMD) u lumbalnoj kralježnici, tjedno uzimanje natrijevog risedronata od 35 mg (n=485) pokazalo je jednak učinak kao i dnevno

uzimanje natrijevog risedronata od 5 mg (n=480) u jednogodišnjoj, dvostruko slijepoj, multicentričnoj studiji u postmenopauzalnih žena s osteoporozom.

U kliničkim se programima istraživao učinak natrijevog risedronata (primijenjenog jednom dnevno) na rizik od frakture kuka i kralježaka u žena u ranoj i kasnoj postmenopauzi koje su/nisu imale frakturu. U svim skupinama, uključujući kontrolnu, ispitivale su se dnevne doze od 2,5 mg i 5 mg i davali su se kalcij i vitamin 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 dvije, placebo kontrolirane studije (n=3661) bile su uključene žene u postmenopauzi, mlađe od 85 godina, s prisutnim 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 ili 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 s multiplim frakturama na početku ispitivanja. Natrijev risedronat 5 mg na dan smanjio je i godišnji gubitak visine u usporedbi s kontrolnom skupinom.
- Sljedeće dvije, placebo kontrolirane studije uključile su žene u postmenopauzi starije od 70 godina koje su već imale/nisu imale frakture kralježaka na početku ispitivanja. Uključene su žene u dobi od 70-79 godina s mineralnom gustoćom kosti vrata femura (BMD) T-rezultat  $<-3$  SD (proizvođačev raspon, tj.  $-2,5$  SD prema NHANES III) i s još najmanje jednim dodatnim faktorom rizika. Mogle su biti uključene i žene u dobi od 80 godina i starije, na temelju postojanja barem jednog faktora rizika za frakturu kuka koji ne ovisi o stanju skeleta ili niske mineralne gustoće kosti na vratu femura. Statistička značajnost djelotvornosti natrijevog risedronata u usporedbi s placebo postigla se tek kad su se objedinile obje skupine ispitanica koje su uzimale 2,5 mg odnosno 5 mg. Sljedeći rezultati temeljeni su samo na *a posteriori* analizi podskupina definiranih kliničkom praksom i važećim definicijama osteoporoze.
  - U podskupini bolesnika s mineralnom gustoćom kosti na vratu 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 tri godine smanjilo je rizik od frakture kuka za 46% u usporedbi s kontrolnom skupinom (incidencija frakture kuka u obje skupine na natrijevom risedronatu 2,5 i 5 mg bila je 3,8%, a za placebo 7,4%).
  - Podaci upućuju da se u veoma starih osoba ( $\geq 80$  godina) može uočiti ograničenja zaštita u odnosu na gore navedene vrijednosti. Mogući razlog te pojave je povećani utjecaj faktora neovisnih o stanju skeleta na frakturu kuka, koji se povećava s dobi.
  - U tim studijama, analiza podataka sekundarnog ishoda upućivala je na smanjenje rizika od novih fraktura kralježaka u bolesnika s niskom mineralnom gustoćom kosti na vratu femura (BMD) i bez frakture kralježaka, te u bolesnika s niskom mineralnom gustoćom kosti na vratu femura (BMD) s/bez prisutne frakture kralježaka.
- Natrijev risedronat 5 mg na dan tijekom 3 godine povećao je mineralnu gustoću kostiju (BMD) u usporedbi s kontrolnom skupinom u području lumbalne kralježnice, vrata femura, trohantera i ručnog zgloba, te očuvao gustoću kostiju u području srednjeg dijela radijusa.
- U jednogodišnjem praćenju rezultata terapije, nakon trogodišnjeg liječenja natrijevim risedronatom 5 mg na dan, zabilježena je brza reverzibilnost supresivnog učinka natrijevog risedronata na brzinu pregradnje kosti.

- Uzorci biopsije kostiju žena nakon menopauze, liječenih natrijevim risedronatom 5 mg na dan dvije do tri godine, pokazali su očekivano umjereno smanjenje pregradnje kostiju. Kost formirana tijekom liječenja natrijevim risedronatom imala je normalnu lamelarnu strukturu i koštanu mineralizaciju. Ti podaci, zajedno sa smanjenjem incidencije s osteoporozom povezanih fraktura kralježaka u žena s osteoporozom, čini se, ukazuju da nema štetnog učinka na kvalitetu kostiju.
- Endoskopski nalazi velikog broja bolesnika, s brojnim umjerenim do teškim gastrointestinalnim tegobama, koji su bili u skupini koja je uzimala natrijev risedronat ili u kontrolnoj skupini, ukazali su da u obje skupine bolesnika nije bilo pojave ulkusa želuca, dvanaesterca ili jednjaka povezanog s liječenjem, mada je manje često zabilježen duodenitis u skupini koja je uzimala natrijev risedronat.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost natrijevog risedronata ispitivana je u 3-godišnjoj studiji (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 ovoj studiji, bolesnici tjelesne težine 10-30 kg primali su 2,5 mg risedronata dnevno, a bolesnici tjelesne težine veće od 30 kg primali su 5 mg risedronata dnevno.

Nakon završetka jednogodišnje, randomizirane, dvostruko slijepo, placebom kontrolirane faze, 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, nađen je povećan broj bolesnika s najmanje 1 novom morfometričkom vertebralnom frakturom (identificirano rendgenom) u skupini koja je primala risedronat u usporedbi s placebom. Tijekom jednogodišnjeg, dvostruko slijepog razdoblja studije, postotak bolesnika koji su prijavili kliničke frakture iznosio je 30,9% u skupini koja je primala risedronat te 49,0% u placebo skupini. U razdoblju studije 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*.

#### Kalcijev karbonat/vitamin D<sub>3</sub>

U slučaju nedostatka kalcija, oralno uzimanje nadomjesnog kalcija pomaže remineralizaciju skeleta. Vitamin D<sub>3</sub> povećava apsorpciju kalcija u crijevima.

Primjena kalcija i vitamina D<sub>3</sub> suzbija povećanje paratireoidnog hormona (PTH), uzrokovano nedostatkom kalcija, što uzrokuje povećanu resorpciju kosti.

Kliničko ispitivanje hospitaliziranih bolesnika s nedostatkom vitamina D ukazalo je da dnevni unos šumećih granula od 1000 mg kalcija/880 IU kolekalciferola tijekom 6 mjeseci normalizira vrijednosti 25-hidroksiliranog metabolita vitamina D<sub>3</sub> i smanjuje sekundarni hiperparatireoidizam.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Natrijev risedronat

#### *Apsorpcija*

Apsorpcija natrijevog risedronata nakon oralne doze relativno je brza ( $t_{max} \sim 1$  sat) i ne ovisi o dozi u ispitivanom rasponu doza (ispitivanje jednokratne doze, 2,5 do 30 mg; ispitivanja višekratne doze, 2,5 do 5 mg na dan i tjedne doze do 50 mg). Srednja oralna bioraspodivnost tablete je 0,63% i smanjena je kad se natrijev risedronat uzima s hranom. Bioraspodivnost je bila slična u žena i muškaraca.

### *Distribucija*

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

### *Biotransformacija*

Nema dokaza o sistemskom metaboliziranju natrijevog risedronata.

### *Eliminacija*

Približno polovica apsorbirane doze natrijevog risedronata izlučuje se mokraćom unutar 24 sata, a 85% intravenski primijenjene doze izlučeno je 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 i postoji linearna povezanost između bubrežnog klirensa i klirensa kreatinina. Neapsorbirani natrijev risedronat eliminira se nepromijenjen stolicom. Nakon peroralne primjene, profil odnosa koncentracija-vrijeme pokazuje tri faze eliminacije, s terminalnim poluvijekom od 480 sati.

### *Posebne populacije*

#### Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze.

#### Osobe koje uzimaju acetilsalicilatnu kiselinu/nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL)

Među osobama koje redovito uzimaju acetilsalicilatnu kiselinu ili nesteroidne protuupalne lijekove (3 ili više dana tjedno) incidencija štetnih događaja gornjeg probavnog sustava u bolesnika liječenih natrijevim risedronatom bila je slična onoj u kontrolnoj skupini (vidjeti dio 4.5.).

### Kalcijev karbonat

#### *Apsorpcija*

Tijekom otapanja kalcijeva sol koja se nalazi u sastavu šumećih granula pretvara se u kalcijev citrat. Kalcijev citrat se dobro apsorbira, oko 30% do 40% unesene doze.

#### *Distribucija i biotransformacija*

99% kalcija u tijelu nalazi se u tvrdim strukturama kostiju i zubi. Preostalih 1% nalazi se u unutarstaničnim i izvanstaničnim tekućinama. Oko 50% ukupnog sadržaja kalcija u krvi je fiziološki aktivan ionizirani oblik kojeg se oko 10% veže za citrate, fosfate ili druge anione, dok se preostalih 40% veže za proteine, uglavnom albumin.

#### *Eliminacija*

Kalcij se eliminira stolicom, mokraćom i znojem. Izlučivanje putem bubrega ovisi o glomerularnoj filtraciji i tubularnoj reapsorpciji kalcija.

### Vitamin D<sub>3</sub>

#### *Apsorpcija*

Vitamin D se brzo apsorbira u tankom crijevu.

#### *Distribucija i biotransformacija*

Kolekalciferol i njegovi metaboliti cirkuliraju u krvi vezani za specifični globulin. Kolekalciferol se pretvara hidrosilacijom u jetri u aktivni oblik 25-hidroksikolekalciferol, koji se zatim dalje pretvara u bubrezima u 1,25-hidroksikolekalciferol. 1,25-hidroksikolekalciferol je metabolit odgovoran za povećanje apsorpcije kalcija. Vitamin D koji se ne metabolizira pohranjuje se u masnom i mišićnom tkivu.

### Eliminacija

Vitamin D se izlučuje stolicom i mokraćom.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Natrijev risedronat

U toksikološkim studijama 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 ovih zapažanja nije poznat. U štakora i pasa zabilježen je toksičan učinak na testise pri izloženostima većim od terapijske izloženosti u ljudi. Često je zabilježena, o dozi ovisna, pojava iritacije gornjih respiratornih puteva u glodavaca. Slični su učinci zabilježeni i s ostalim bisfosfonatima. U dugotrajnijim studijama na glodavcima zabilježeni su, također, učinci na donji respiratorni sustav, ali klinička značajnost ovih učinaka nije jasna. U studijama 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 dobiveni na malom broju kunića. Toksičnost za majku spriječila je testiranje većih doza. Ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenosti nisu pokazala poseban rizik za ljude.

#### Kalcijev karbonat/vitamin D<sub>3</sub>

U studijama na životinjskim modelima (vidjeti dio 4.6.) uočena je teratogenost pri dozama koje su bile daleko veće od terapijskog raspona u ljudi. Osim informacija koje su već navedene u drugim dijelovima ovoga Sažetka opisa svojstava lijeka, nema dodatnih informacija koje bi bile važne za procjenu sigurnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Filmom obložena tableta

*Jezgra tablete:* laktoza, hidrat  
celuloza, mikrokristalična  
krospovidon A  
magnezijev stearat

*Film-ovojnica:* hipromeloza  
makrogol  
hidroksipropilceluloza  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
titanijev dioksid (E171)  
željezov oksid, žuti (E172)  
željezov oksid, crveni (E172)

#### Šumeće granule

citratna kiselina, bezvodna  
malatna kiselina  
glukonolakton  
maltodekstrin  
natrijev ciklomat  
saharinnatrij  
sorbitol (E420)  
manitol (E421)  
arapska guma  
prirodna limunova ulja

prirodna aroma limete  
rižin škrob  
kalijev karbonat  
natrijev askorbat  
sav-*rac*- $\alpha$ -tokoferol  
škrob, modificirani  
saharoza  
trigliceridi, srednje duljine lance  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Lijek je pakiran u kombinirano pakiranje koje sadrži tabletu/tablete i vrećice.

Pakiranje može sadržavati tjedno ili mjesečno pakiranje.

Jedno tjedno pakiranje sadrži:

Prozirni PVC/aluminij blister s 1 tabletom.

Šest vrećica (alumijsko/papirna folija) sa šumećim granulama.

Jedno mjesečno pakiranje sadrži:

Prozirni PVC/aluminij blister s 4 tablete.

Dvadeset i četiri vrećice (alumijsko/papirna folija) sa šumećim granulama.

Veličina pakiranja

1-mjesečno pakiranje 1 x (4 filmom obložene tablete + 24 vrećice sa šumećim granulama)

3-mjesečno pakiranje 3 x (4 filmom obložene tablete + 24 vrećice sa šumećim granulama)

4-tjedno pakiranje; 4 x (1 filmom obložena tableta + 6 vrećica sa šumećim granulama)

## **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**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prag 10  
Češka

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

HR-H-648885316

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 09.10.2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25.11.2019.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

06. prosinac 2022.