

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Risbon 75 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg natrijevog risedronata u obliku natrijevog risedronata hemipentahidrata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 297,100 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ružičasta, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „RS2“ na jednoj strani, promjera približno 11,0 mm i visine približno 5,0 do 5,8 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Risbon je indiciran za liječenje osteoporoze u žena u postmenopauzi s povećanim rizikom od prijeloma (vidjeti dio 5.1.).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Preporučena doza za žene u postmenopauzi je jedna tableta od 75 mg, primijenjena kroz usta, dva uzastopna dana u mjesecu. Prva tableta mora se uzeti istoga dana svaki mjesec, a druga tableta sljedeći dan.

##### *Stariji bolesnici*

Nije potrebna prilagodba doze. Bioraspoloživost, distribucija i eliminacija slične su u starijih (>60 godina) i mlađih bolesnika. To je zabilježeno i u bolesnicima u postmenopauzi starijih od 75 godina.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Primjena natrijevog risedronata kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.3. i 5.2.).

##### *Pedijatrijska populacija*

Risbon se ne preporučuje primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedovoljno podataka vezanih za sigurnost i djelotvornost natrijevog risedronata (vidjeti dio 5.1.).

##### Način primjene

- Hrana i polivalentni kationi utječu na apsorpciju natrijevog risedronata (vidjeti dio 4.5.). Kako bi se osigurala primjerena apsorpcija, Risbon se mora uzeti prije doručka: najmanje 30 minuta

prije prvog obroka, nekog drugog lijeka ili napitka (osim obične vode) u tom danu. Obična voda je jedino piće koje se smije uzimati s ovim lijekom. Treba napomenuti da neke mineralne vode mogu imati visoku koncentraciju kalcija i stoga se ne smiju uzimati s ovim lijekom (vidjeti dio 5.2.).

- Bolesnici koji propuste cijelu dozu (obje tablete) moraju uzeti jednu tabletu jutro nakon što su se sjetili da su propustili dozu, a drugu tabletu sljedeće jutro, ako je više od 7 dana do sljedećeg planiranog mjesečnog termina za uzimanje lijeka.
- Bolesnici koji propuste dio doze (jednu tabletu) moraju uzeti tabletu jutro nakon što su se sjetili da su propustili dozu, ako je više od 7 dana do sljedećeg planiranog mjesečnog termina za uzimanje lijeka.
- Ukoliko je 7 ili manje dana do sljedećeg planiranog mjesečnog termina za uzimanje lijeka, bolesnici moraju pričekati taj termin.
- Nakon toga se lijek mora nastaviti uzimati prema uobičajenom rasporedu, dva uzastopna dana u mjesecu.
- U istom tjednu ne smiju se uzeti tri tablete.

Tabletu treba progutati cijelu, bez žvakanja ili otapanja u ustima. Radi boljeg prolaska tablete do želuca, Risbon se mora uzeti s čašom obične vode ( $\geq 120$  ml) u uspravnom položaju. Bolesnici ne smiju leći 30 minuta nakon uzimanja tablete (vidjeti dio 4.4.).

U slučaju nedostatnog unosa kalcija i vitamina D hranom, treba se razmotriti primjena njihovih nadomjestaka.

Nije utvrđeno optimalno trajanje terapije bisfosfonatima u liječenju osteoporoze. Potreba za kontinuiranim liječenjem mora se periodički razmotriti s obzirom na koristi i potencijalne rizike risedronata za pojedinog bolesnika, posebno ako terapija traje 5 godina ili više.

### **4.3. Kontraindikacije**

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

Hipokalcijemija (vidjeti dio 4.4.).

Trudnoća i dojenje.

Teško oštećenje funkcije 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 i ne smiju se uzimati istodobno s Risbon tabletama (vidjeti dio 4.5.). Radi postizanja željene djelotvornosti, potrebno je strogo se pridržavati preporuka o doziranju lijeka (vidjeti dio 4.2.).

Djelotvornost bisfosfonata u liječenju osteoporoze povezana je s niskom mineralnom gustoćom kostiju i/ili prevladavajućim prijelomima.

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

Dokazi koji podupiru djelotvornost bisfosfonata, uključujući natrijev risedronat, u bolesnika vrlo stare dobi ( $> 80$  godina) su ograničeni (vidjeti dio 5.1.).

Primjena bisfosfonata povezana je s pojavom ezofagitisa, gastritisa, ulkusa jednjaka, želuca i dvanaesnika. Oprez je potreban:

- u bolesnika koji u anamnezi imaju poremećaje jednjaka koji usporavaju prolazak kroz jednjak ili njegovo pražnjenje (npr. striktura jednjaka ili ahalazija)
- u bolesnika koji ne mogu ostatu u uspravnom položaju najmanje 30 minuta nakon uzimanja tablete
- ukoliko se natrijev risedronat primjenjuje bolesnicima koji imaju ili su nedavno imali probleme s jednjakom ili gornjim dijelom gastrointestinalnog trakta (uključujući Barrettov jednjak).

Liječnici moraju bolesnicima naglasiti važnost pridržavanja uputa o doziranju te ih upozoriti na znakove i simptome mogućih reakcija jednjaka. Bolesnike se mora uputiti da zatraže pravovremenu liječničku pomoć u slučaju pojave simptoma iritacije jednjaka kao što su disfagija, bol pri gutanju, bol iza prsne kosti i pojava ili pogoršanje žgaravice.

Prije uvođenja terapije natrijevim risedronatom treba liječiti hipokalcijemiju. Drugi poremećaji metabolizma kostiju i minerala (npr. paratireoidna disfunkcija, hipovitaminoza D) trebaju se liječiti u vrijeme započinjanja terapije natrijevim risedronatom.

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 faktorima rizika (npr. karcinom, kemoterapija, radioterapija, primjena kortikosteroida, loša oralna higijena), treba razmotriti obavljanje stomatološkog pregleda s odgovarajućim preventivnim stomatološkim zahvatima.

Za vrijeme liječenja ovi bolesnici, ako je moguće, trebaju izbjegavati invazivne stomatološke zahvate. U bolesnika u kojih se osteonekroza čeljusti razvila za vrijeme liječenja bisfosfonatima, oralni zahvat može pogoršati stanje. Za bolesnike kojima je potreban stomatološki zahvat, ne postoje podaci koji upućuju da bi prekid liječenja bisfosfonatima smanjio rizik od osteonekroze čeljusti.

Klinička procjena nadležnog liječnika trebala bi biti odlučujuća u planiranju liječenja svakog pojedinog bolesnika, temeljem individualne procjene omjera koristi i rizika.

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala prijavljena je kod primjene bisfosfonata, uglavnom tijekom dugotrajne terapije. Mogući faktori rizika osteonekroze vanjskog slušnog kanala uključuju uporabu steroida, kemoterapiju i/ili lokalne faktore rizika poput infekcije ili traume. Mogućnost pojave osteonekroze vanjskog slušnog kanala potrebno je razmotriti u bolesnika koji primaju bisfosfonate, a kod kojih se jave simptomi koji zahvaćaju uho, uključujući kronične infekcije uha.

#### Atipični prijelomi bedrene kosti (femura)

Atipični subtrohanterični i dijafizalni prijelomi bedrene kosti zabilježeni su tijekom liječenja bisfosfonatima, prvenstveno u bolesnika koji se dugotrajno liječe od osteoporoze. Ovakvi poprečni ili kosi kratki prijelomi mogu nastati bilo gdje na bedrenoj kosti od neposredno ispod malog trohantera do neposredno iznad suprakondilarnog dijela. Ovi prijelomi nastaju nakon ili bez minimalne traume, a neki bolesnici osjete bol u bedru ili preponi, često praćenu radiološkim prikazom prijeloma zamora (engl. *stress fracture*), tjednima odnosno mjesecima prije potpunog prijeloma bedrene kosti. Prijelomi su često obostrani, stoga je u bolesnika s prijelomom trupa bedrene kosti liječenih bisfosfonatima potrebno pregledati kontraateralnu bedrenu kost. Također je zabilježeno slabo zacjeljivanje tih prijeloma. U tijeku evaluacije bolesnika u kojih se sumnja da imaju atipični prijelom bedrene kosti, treba razmotriti prekid liječenja bisfosfonatima na temelju individualne procjene omjera 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 mogućeg nepotpunog prijeloma bedrene kosti.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

##### Laktoza

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

##### Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po filmom obloženoj tableti, to jest 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 drugim lijekovima.

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

Natrijev risedronat se ne metabolizira u organizmu, ne inducira citokrom P450 enzime i slabo se veže za proteine plazme.

U kliničkim ispitivanjima faze III liječenja osteoporoze svakodnevnom primjenom natrijevog risedronata, 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, u kojem je uspoređivana shema doziranja od 75 mg natrijevog risedronata dva uzastopna dana u mjesecu i 5 mg natrijevog risedronata jedanput dnevno, zabilježena je uporaba acetilsalicilatne kiseline ili nesteroidnih protuupalnih lijekova u 54,8% bolesnica. Sličan postotak bolesnica koje su primale natrijev risedronat imao je štetne događaje gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta, neovisno o uzimanju acetilsalicilatne kiseline ili nesteroidnih protuupalnih lijekova.

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 reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Ispitivanja na životinjama upućuju da mala količina natrijevog risedronata prelazi u majčino mlijeko.

Risbon se ne smije uzimati tijekom trudnoće ili dojenja.

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

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

#### 4.8. Nuspojave

Natrijev risedronat je ispitivan u kliničkim ispitivanjima faze III koja su uključivala više od 15 000 bolesnika. Većina nuspojava opaženih u kliničkim ispitivanjima bila je blage do umjerene težine i uglavnom nije zahtijevala prekid liječenja.

Štetni učinci zabilježeni u kliničkim ispitivanjima faze III u žena u postmenopauzi s osteoporozom, koje su liječene do 36 mjeseci primjenom natrijevog risedronata u dozi od 5 mg/dan (n=5020) ili placebo (n=5048), a smatraju se mogućim ili vjerojatno povezanim s natrijevim risedronatom, navedeni su u sljedećoj tablici prema klasifikaciji organskih sustava i pripadajućim nuspojavama (incidencija u odnosu na placebo prikazana je u zagradama). Učestalost nuspojava je klasificirana na sljedeći način: 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolja (1,8% naspram 1,4%)
Poremećaji oka	manje često	iritis*
Poremećaji probavnog sustava	često	konstipacija (5,0% naspram 4,8%), dispepsija (4,5% naspram 4,1%), mučnina

		(4,3% naspram 4,0%), bol u abdomenu (3,5% naspram 3,3%), proljev (3,0% naspram 2,7%)
	manje često	gastritis (0,9% naspram 0,7%), ezofagitis (0,9% naspram 0,9%), disfagija (0,4% naspram 0,2%), duodenitis (0,2% naspram 0,1%), ezofagealni ulkus (0,2% naspram 0,2%)
	rijetko	glositis (<0,1% naspram 0,1%), ezofagealna striktura (<0,1% naspram 0,0%)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	bol u mišićima i kostima (2,1% naspram 1,9%)
Pretrage	rijetko	abnormalni testovi jetrene funkcije*

\* Nema pouzdanih podataka o incidenciji iz faze III kliničkih ispitivanja. Učestalost je temeljena na nalazima štetnih događaja/pretraga/incidencije simptoma nakon ponovnog uzimanja lijeka (engl. *rechallenge*) iz ranijih kliničkih ispitivanja.

U dvogodišnjem, dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju u žena u postmenopauzi s osteoporozom, uspoređujući svakodnevnu primjenu 5 mg natrijevog risedronata (n=613) i primjenu 75 mg natrijevog risedronata dva uzastopna dana u mjesecu (n=616), sigurnosni profili bili su slični. Prijavljeni su sljedeći štetni učinci, koji se smatraju mogućim ili vjerojatno povezanim s primjenom lijeka (incidencija veća u skupini koja je uzimala 75 mg, nego u skupini koja je uzimala 5 mg natrijevog risedronata).

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji probavnog sustava	često	erozivni gastritis (1,5% naspram 0,8%), povraćanje (1,3% naspram 1,1%)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	artralgija (1,5% naspram 1,0%) bol u kostima (1,1% naspram 0,5%), bol u udovima (1,1% naspram 0,5%)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	manje često	reakcije akutne faze kao što su vrućica i/ili bolest slična gripi (unutar 5 dana od prve doze) (0,6% naspram 0,0%)

#### Laboratorijski nalazi

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

Sljedeće nuspojave zabilježene su nakon stavljanja lijeka u promet.

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
---------------------------------	------------	-----------

Poremećaji imunološkog sustava	nepoznato	anafilaktička reakcija
Poremećaji oka	nepoznato	iritis, uveitis
Poremećaji uha i labirinta	vrlo rijetko	osteonekroza vanjskog slušnog kanala (nuspojava skupine bisfosfonata)
Poremećaji jetre i žuči	nepoznato	ozbiljni poremećaji 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	atipični subtrohanterični i dijafizni prijelomi bedrene kosti (nuspojava skupine bisfosfonata)
	nepoznato	osteonekroza čeljusti

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

#### 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: [navedenog u Dodatku V.](#)

#### **4.9. Predoziranje**

Nema specifičnih podataka o liječenju akutnog predoziranja natrijevim risedronatom.

Nakon predoziranja može se očekivati smanjenje vrijednosti serumskog kalcija. Znaci i simptomi hipokalcijemije mogu se također pojaviti u nekih predoziranih bolesnika.

Kako bi se vezao natrijev risedronat i smanjila njegova apsorpcija, treba uzeti mlijeko ili antacide koji sadrže magnezij, kalcij ili aluminij. U slučaju značajnog predoziranja, može se razmotriti 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 kostiju posredovanu djelovanjem osteoklasta. Razgradnja kostiju je smanjena, dok su aktivnost osteoblasta i mineralizacija kostiju očuvane.

### Farmakodinamički učinci

U nekliničkim ispitivanjima natrijev risedronat je pokazao snažno antiosteoklastično i antiresorptivno djelovanje te o dozi ovisno povećanje koštane mase i biomehaničke snage skeleta. Tijekom farmakodinamičkih i kliničkih ispitivanja aktivnost natrijevog risedronata potvrđena je mjerenjem biokemijskih markera koštane pregradnje. U ispitivanjima provedenim u žena u postmenopauzi, smanjenje vrijednosti biokemijskih markera koštane pregradnje zabilježeno je u prvom mjesecu liječenja, a vrhunac je postignut za 3-6 mjeseci. U dvogodišnjem ispitivanju, smanjenje vrijednosti biokemijskih markera koštane pregradnje (urinarni kolagenom poprečno vezan N-telopeptid i serumska koštana alkalna fosfataza) bilo je slično u skupini koja je uzimala 75 mg natrijevog risedronata dva uzastopna dana u mjesecu i u skupini koja je svakodnevno uzimala 5 mg natrijevog risedronata.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

#### *Liječenje postmenopauzalne osteoporoze*

Brojni faktori rizika povezani su s postmenopauzalnom osteoporozom, uključujući malu koštanu masu, nisku mineralnu gustoću kostiju, prethodne prijelome, ranu menopauzu, pušenje i konzumaciju alkohola te osteoporozu u obiteljskoj anamnezi. Klinička posljedica osteoporoze su prijelomi. Rizik od prijeloma povećava se s brojem faktora rizika.

Na temelju učinaka na prosječnu promjenu mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD) u lumbalnoj kralježnici, primjena natrijevog risedronata u dozi od 75 mg dva uzastopna dana u mjesecu (n=524) je pokazala jednak učinak kao i svakodnevna primjena u dozi od 5 mg (n=527) u dvogodišnjem, dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju u žena u postmenopauzi s osteoporozom. Obje skupine imale su statistički značajno prosječno povišenje mineralne gustoće kostiju u lumbalnoj kralježnici.

U kliničkom se programu istraživao učinak natrijevog risedronata u doziranju jedanput dnevno na rizik od prijeloma kuka i kralježaka u žena u ranoj i kasnoj postmenopauzi sa ili bez prijašnjih prijeloma. Ispitivale su se dnevne doze od 2,5 mg i 5 mg, a u svim skupinama, uključujući kontrolnu, primjenjivani su kalcij i vitamin D (ako su početne vrijednosti bile niske). Procjena apsolutnog i relativnog rizika od novih prijeloma kralježaka i kuka napravljena je analizom vremena do prve pojave događaja (u ovom slučaju prijeloma).

- U dva placebo kontrolirana ispitivanja (n=3661) uključene su bile žene u postmenopauzi, mlađe od 85 godina, s prisutnim prijelomima kralježaka. Natrijev risedronat u dozi od 5 mg jedanput dnevno, koji je primjenjivan tri godine, smanjio je rizik od novih prijeloma kralježaka u odnosu na kontrolnu skupinu. U žena koje su imale dva, odnosno najmanje jedan prijelom kralježaka, smanjenje relativnog rizika iznosilo je 49%, odnosno 41% (incidencija novih prijeloma kralježaka u skupinama koje su uzimale natrijev risedronat bila je 18,1% u skupini s prethodna dva i 11,3% u skupini s prethodnim jednim prijelomom kralježaka, 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 prijelome na početku terapije. Natrijev risedronat u dozi od 5 mg jedanput dnevno također je smanjio i godišnji gubitak visine u usporedbi s kontrolnom skupinom.
- Dodatna dva placebo kontrolirana ispitivanja uključivala su žene u postmenopauzi starije od 70 godina, sa ili bez prijeloma kralježaka na početku terapije. Uključene su bile žene u dobi 70-79 godina s mineralnom gustoćom kostiju na vratu bedrene kosti T-vrijednosti <-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 prijelom kuka (koji ne ovisi o stanju kostiju) ili niske mineralne gustoće kostiju na vratu bedrene kosti. Statistički značajna djelotvornost natrijevog risedronata u usporedbi s placebo postignuta je tek kad su se zbrojile vrijednosti obje skupine ispitanika (2,5 mg i 5 mg). Sljedeći rezultati temeljeni su samo na naknadnoj analizi podskupina definiranih kliničkom praksom i važećim definicijama osteoporoze:
  - u podskupini bolesnika s mineralnom gustoćom kostiju na vratu bedrene kosti T-vrijednosti  $\leq -2,5$  SD (NHANES III) i s najmanje jednim prisutnim prijelomom kralježaka,

liječenje natrijevim risedronatom u trajanju od 3 godine smanjilo je rizik od prijeloma kuka za 46% u odnosu na kontrolnu skupinu (incidencija prijeloma 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 vrlo stare dobi ( $\geq 80$  godina). To se može pripisati povećanom utjecaju faktora koji nisu u izravnoj vezi sa stanjem kostiju na prijelome kuka u starijoj dobi.
  - u ovim ispitivanjima, podaci analizirani kao mjera sekundarnog ishoda upućuju na smanjenje rizika od novih prijeloma kralježaka u bolesnika s niskom mineralnom gustoćom kostiju na vratu bedrene kosti sa ili bez prisutnih prijeloma kralježaka.
- Natrijev risedronat primjenjivan u dozi od 5 mg jedanput dnevno tijekom 3 godine povisio je mineralnu gustoću kostiju u odnosu na kontrolnu skupinu u području lumbalne kralježnice, vrata bedrene kosti, trohantera i ručnog zgloba te spriječio gubitak mineralne gustoće u području dijafize palčane kosti.
  - U jednogodišnjem praćenju rezultata nakon trogodišnjeg liječenja natrijevim risedronatom u dozi od 5 mg jedanput dnevno, zabilježena je brza reverzibilnost supresivnog djelovanja natrijevog risedronata na stupanj koštane pregradnje.
  - Uzorci biopsije kostiju žena u postmenopauzi, liječenih natrijevim risedronatom u dozi od 5 mg jedanput dnevno tijekom dvije do tri godine, pokazali su očekivano umjereno smanjenje koštane pregradnje. Kost izgrađena tijekom liječenja natrijevim risedronatom imala je normalnu lamelarnu strukturu i koštanu mineralizaciju. Ovi podaci, zajedno sa zabilježenim smanjenjem incidencije osteoporoze uzrokovanih prijeloma kralježaka u žena s osteoporozom, ukazuju da nema štetnog djelovanja na kvalitetu kostiju.

Endoskopski nalazi velikog broja bolesnika s brojnim umjerenim do teškim gastrointestinalnim tegobama, koji su uzimali natrijev risedronat ili placebo (kontrolna skupina), pokazali su da u obje skupine bolesnika nije bilo pojave ulkusa želuca, dvanaesnika ili jednjaka povezanog s liječenjem, premda je manje često, u skupini koja je uzimala natrijev risedronat zabilježena pojava duodenitisa.

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene i djelotvornost natrijevog risedronata ispitivana je u trogodišnjem ispitivanju (randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, multicentrično ispitivanje paralelnih skupina u trajanju od jedne godine, nakon čega slijedi dvogodišnje liječenje otvorenog tipa) u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 do manje od 16 godina s blagom do umjerenom *osteogenesis imperfecta* (bolest krhkih kostiju). U ovom ispitivanju, bolesnici tjelesne težine 10-30 kg primali su 2,5 mg natrijevog risedronata jedanput dnevno, a bolesnici tjelesne težine veće od 30 kg primali su 5 mg natrijevog risedronata jedanput dnevno.

Nakon završetka jednogodišnje randomizirane, dvostruko slijepo, placebo kontrolirane faze ispitivanja, dokazano je statistički značajno povišenje mineralne gustoće kostiju u lumbalnom dijelu kralježnice u skupini koja je primala natrijev risedronat u odnosu na placebo skupinu. Međutim, također je uočen povećan broj bolesnika s najmanje jednim novim morfometričkim prijelomom kralježaka (identificirano rendgenom) u skupini koja je primala natrijev risedronat, u usporedbi s placebo skupinom. Tijekom jednogodišnjeg dvostruko slijepog perioda ispitivanja, postotak bolesnika koji su prijavili kliničke prijelome iznosio je 30,9% u skupini koja je primala natrijev risedronat te 49,0% u placebo skupini. U dijelu ispitivanja otvorenog tipa kada su svi bolesnici primali risedronat (12. – 36. mjesec ukupnog trajanja ispitivanja), kliničke prijelome prijavilo je 65,3% bolesnika inicijalno randomiziranih u placebo skupinu te 52,9% bolesnika inicijalno randomiziranih u skupinu s risedronatom. Sveukupno, rezultati ne podržavaju primjenu natrijevog risedronata u pedijatrijskih bolesnika s blagom do umjerenom *osteogenesis imperfecta*.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon oralne doze apsorpcija je relativno brza ( $t_{max} \sim 1$  sat) i neovisna o dozi u ispitivanom rasponu (ispitivanja jednokratnom dozom od 2,5 mg do 30 mg; ispitivanja višekratnim dozama od 2,5 mg do 5 mg jedanput dnevno i do 75 mg dva uzastopna dana u mjesecu). Srednja vrijednost oralne bioraspodivnosti tablete iznosi 0,63% te se smanjuje kada se natrijev risedronat uzima s hranom. U usporedbi s 4-satnim neuzimanjem hrane nakon pojedinačne doze, bioraspodivnost se smanjila za



približno 50%, odnosno 30% ako je doručak konzumiran 30 minuta ili 1 sat nakon uzimanja lijeka. Uzimanje tablete od 75 mg s tvrdom vodom smanjuje bioraspoloživost za približno 60% u usporedbi s mekom vodom. Bioraspoloživost je slična u žena i muškaraca.

#### Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže u ljudi iznosi 6,3 l/kg. Vežanje za proteine plazme iznosi približno 24%.

#### Biotransformacija

Nema dokaza o sistemskom metabolizmu natrijevog risedronata.

#### Eliminacija

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

#### *Stariji bolesnici*

Nije potrebna prilagodba doze.

#### *Bolesnici koji uzimaju acetilsalicilatnu kiselinu/nesteroidne protuupalne lijekove*

Među bolesnicima koji redovito uzimaju acetilsalicilatnu kiselinu ili nesteroidne protuupalne lijekove (3 ili više dana u tjednu), incidencija štetnih događaja gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava bila je slična u bolesnika koji su uzimali natrijev risedronat i 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 izraženi kao povećanje jetrenih enzima, s histološkim promjenama u štakora. Klinički značaj tih zapažanja nije poznat. U štakora i pasa zabilježen je toksičan učinak na testise pri sistemskoj izloženosti većoj od terapijske izloženosti u ljudi. Često je zabilježena, o dozi ovisna, pojava iritacije gornjih respiratornih puteva u glodavaca. Slični su učinci uočeni i s drugim bisfosfonatima. U dugotrajnijim ispitivanjima na glodavcima zabilježeni su također učinci na donji dio respiratornog sustava, ali klinički značaj ovih učinaka nije jasan. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti, pri izloženosti koja je usporediva kliničkoj, zabilježene su promjene okoštavanja prsne kosti i/ili lubanje fetusa štakora, te hipokalcijemija i smrtnost skotnih ženki pred okot. Pri dozi od 3,2 mg/kg/dan u štakora i 10 mg/kg/dan u kunića nije bilo znakova teratogeneze, iako su podaci dostupni samo za mali broj kunića. Toksičnost za majku spriječila je testiranje viših doza. Ispitivanja genotoksičnosti i karcinogeneze nisu pokazala poseban rizik za ljude.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

laktoza hidrat

kukuruzni škrob

škrob, prethodno geliran

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

natrijev stearilfumarat

magnezijev stearat

#### Ovojnica tablete

*Opadry Pink 03B34103:*  
hipromeloza (E464)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol/polietilenglikol (E1521)  
željezov oksid, crveni (E172)

## **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**

2, 4 ili 6 filmom obloženih tableta u (PVC/PVdC//Al) blisteru.

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

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

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7, 02-677, Varšava, Mazowieckie  
Poljska

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

HR-H-913610371

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

Datum prvog odobrenja: 28. rujan 2012.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. ožujka 2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Studeni 2022.