

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Optinate Septimum 35 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 35 mg risedronaattinatriumia (vastaa 32,5 mg risedronihappoa).

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 126,0 mg laktoosimonohydraattia (vastaa 119,7 mg laktoosia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Soikea, vaaleanoranssi, kooltaan 11,7 x 5,8 mm kalvopäällysteinen tabletti, jossa on merkintä RSN toisella puolella ja 35 mg toisella puolella.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Osteoporoosin hoito menopaussin jälkeen, nikamamurtumien riskin vähentäminen. Diagnosoidun osteoporoosin hoito menopaussin jälkeen, lonkkamurtumien riskin vähentäminen (ks. kohta 5.1).

Osteoporoosin hoito miehillä, joilla murtumariski on suuri (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Aikuisille suositeltu annos on yksi 35 mg:n tabletti kerran viikossa suun kautta. Tabletti on otettava aina samana viikonpäivänä.

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, sillä hyötyosuus, jakautuminen ja eliminaatio olivat samanlaiset iäkkäillä (yli 60-vuotiailla) ja nuoremmilla potilailla.

Tämä on myös osoitettu erittäin iäkkäillä, 75-vuotiailla ja sitä vanhemmalla postmenopausaalisella väestöllä.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinin puhdistuma alle 30 ml/min) risedronaattinatriumin käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

Risedronaattinatriumin käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille, koska sen tehosta ja turvallisuudesta ei ole riittävästi tietoa (ks. myös kohta 5.1).

### Antotapa

Ruoka vaikuttaa risedronaattinatriumin imeytymiseen ja siten riittävän imeytymisen varmistamiseksi potilaiden on otettava Optinate Septimum 35 mg:

- Ennen aamiaista: vähintään 30 minuuttia ennen päivän ensimmäistä ateriaa, muuta lääkevalmistetta tai juomaa (pelkkää vettä lukuun ottamatta).

Jos potilas unohtaa ottaa tabletin valitsemanaan päivänä, häntä on neuvottava ottamaan yksi Optinate Septimum 35 mg tabletti heti muistaessaan noudattaen annostusohjeita. Sen jälkeen hänen on palattava alkuperäiseen aikatauluunsa ja otettava yksi tabletti kerran viikossa alun perin valitsemanaan päivänä. Samana päivänä ei saa ottaa kahta tablettia.

Tabletti on nieltävä kokonaisena eikä sitä saa imeskellä tai pureskella. Tabletin vatsaan kulkeutumisen helpottamiseksi Optinate Septimum 35 mg on otettava pystyasennossa ja juotava samalla lasillinen pelkkää vettä ( $\geq 120$  ml). Potilaan ei pidä asettua makuulle 30 minuuttia lääkkeen ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Kalsium- ja D-vitamiinilisän antamista on harkittava, jos ravinnosta saatava määrä ei ole riittävä.

Bisfosfonaattilääkityksen optimaalista kesto- ja osteoporoosin hoidossa ei ole määritetty. Yksittäisen potilaan hoidon jatkamisen tarvetta on arvioitava säännöllisesti uudelleen hoidosta saatavien hyötyjen ja siitä mahdollisesti aiheutuvien riskien perusteella etenkin, jos hoito on jatkunut 5 vuotta tai kauemmin.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Hypokalsemia (ks. kohta 4.4).

Raskaus ja imetys.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma  $< 30$  ml/min).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Ruoka, juoma (pelkkää vettä lukuun ottamatta) ja lääkevalmisteet, jotka sisältävät moniarvoisia kationeja (kuten kalsiumia, magnesiumia, rautaa ja alumiinia), häiritsevät bisfosfonaattien imeytymistä, eikä niitä pidä ottaa samanaikaisesti Optinate Septimum 35 mg:n kanssa (ks. kohta 4.5). Annosteluohjeiden tarkka noudattaminen on välttämätöntä, jotta saavutetaan toivottu teho (ks. kohta 4.2).

Bisfosfonaattien tehoon osteoporoosin hoidossa liittyy todettu pienentynyt luun mineraalitiheys ja/tai todettu murtuma.

Korkea ikä tai murtumien kliiniset riskitekijät eivät yksinään ole riittäviä syitä aloittaa osteoporoosin hoitoa bisfosfonaatilla.

Näyttöä bisfosfonaattien, mukaan lukien risedronaattinatriumin, tehosta hyvin iäkkäille potilaille ( $>80$  vuotta) on vain vähän (ks. kohta 5.1).

Bisfosfonaatit on liitetty esofagiittiin, gastriittiin, esofageaalisiin haavaumiin ja maha-pohjukaissuolihaavaumiin. Siksi varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa:

- potilaita, joilla on ollut aiempia esofageaalisia sairauksia, jotka hidastavat kulkeutumista tai tyhjenemistä ruokatorvessa, esim. kurouma tai akalasia
- potilaita, jotka eivät kykene olemaan pystyasennossa vähintään 30 minuuttia tabletin ottamisen jälkeen

- potilaita, joilla on aktiivisia tai äskettäin sairastettuja esofageaalisia tai ylempään ruoansulatuskanavan vaivoja (mukaan lukien potilaat, joilla tiedetään olevan Barrettin ruokatorvi).

Lääkettä määrättäessä on korostettava potilaille lääkkeen ottamisesta annettujen ohjeiden noudattamisen tärkeyttä ja sitä, että heidän on tarkkailtava mahdollisen esofageaalisen reaktion merkkejä tai oireita. Potilaita on neuvottava menemään ajoissa lääkärille, jos heille ilmaantuu ruokatorven ärsytysoireita, kuten dysfagiaa, nielemiskipua, rintalastantakaista kipua, närästyä tai närästyksen pahenemista.

Hypokalsemia on hoidettava ennen Optinate Septimum 35 mg -hoidon aloittamista. Muut luu- ja mineraalimetabolian häiriöt (esim. lisäkilpirauhasen toimintahäiriö, D-vitamiinin puute) on hoidettava Optinate Septimum 35 mg -hoitoa aloitettaessa.

Hoidettaessa syöpäpotilaita, jotka ovat saaneet etupäässä suonensisäistä bifosfonaattihoitoa, on raportoitu leukaluun osteonekroosia, joka on yleensä liittynyt hampaan poistoon ja/tai paikalliseen infektiin (mukaan lukien osteomyeliitti). Monet näistä potilaista saivat myös kemoterapiaa ja kortikosteroideja. Leukaluun osteonekroosia on raportoitu myös hoidettaessa osteoporoosipotilaita, jotka ovat saaneet bifosfonaatteja suun kautta.

Ennen bifosfonaattihoidon aloittamista olisi harkittava hammastutkimusta ja sopivaa ennaltaehkäisevää hammashoitoa potilaille, joilla on samanaikaisia riskitekijöitä (esim. syöpä, kemoterapia, sädehoito, kortikosteroidihoito, huono suuhygienia).

Jos mahdollista, näiden potilaiden osalta on vältettävä invasiivisia hammastoimenpiteitä hoidon aikana. Sellaisten potilaiden, joille kehittyi leukaluun osteonekroosi bifosfonaattihoidon aikana, tila voi pahentua hammaskirurgian seurauksena. Ei tiedetä, vähentääkö bifosfonaattihoidon keskeyttäminen leukaluun osteonekroosin riskiä potilailta, jotka tarvitsevat hammastoimenpiteitä. Hoitavan lääkärin kliinisen arvon perusteella tehdään kullekin potilaalle hoitosuunnitelma perustuen henkilökohtaiseenhaitta/hyöty-arviointiin.

Korvakäytävän osteonekroosia on ilmoitettu bifosfonaattien käytön ja lähinnä pitkäaikaisen hoidon yhteydessä. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisia riskitekijöitä ovat steroidien käyttö ja kemoterapia ja/tai paikalliset riskitekijät, kuten infektio tai trauma. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisuus on huomioitava, jos bifosfonaatteja saavalla potilaalla ilmenee korvaoireita, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien.

#### Epätyypilliset reisiluun murtumat

Epätyypillisiä subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bifosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bifosfonaattihoitoa osteoporoosiin. Tällaisia poikkeavia tai lyhyitä, vinoja murtumia voi ilmetä missä tahansa reisiluun pienen trokanterin alapuolen ja nivelnastan yläpuolisen alueen välissä. Näitä murtumia tapahtuu yleensä hyvin pienten traumojen yhteydessä tai ilman traumaa, jotkut potilaat voivat kokea kipua reidessä tai nivusissa. Usein murtumat muistuttavat ensin rasisuurmurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluun on tutkittava, jos bifosfonaattihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätyypillistä reisiluun murtumaa, tulee harkita bifosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvon ajaksi, ja keskeyttämissä päätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arviointiin.

Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista bifosfonaattihoidon aikana ilmenevistä reisi-, lonkka- tai nivuskivuista, ja tällaisista oireista kertovat potilaat on tutkittava mahdollisen reisiluun epätäydellisen murtuman varalta.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi -imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä

lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Varsinaisia interaktiotutkimuksia ei ole suoritettu, kuitenkin kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä interaktioita muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Moniarvoisia kationeja (esim. kalsiumia, magnesiumia, rautaa ja alumiinia) sisältävien lääkkeiden samanaikainen ottaminen häiritsee risedronaattinatriumin imeytymistä (ks. kohta 4.4).

Risedronaattinatrium ei metaboloitu systeemisesti eikä indusoi sytokromi P450 -entsyymejä, ja sen sitoutuminen proteiineihin on vähäistä.

Kerran päivässä annosteltavan risedronaattinatriumin faasin III osteoporoositutkimuksiin osallistuneista 33 % ilmoitti käyttävänsä asetyylisalisyliihappoa ja 45 % tulehduskipulääkkeitä (NSAID). Kerran viikossa annosteltavan tabletin faasin III tutkimuksissa postmenopausaalisilla naisilla 57 % osallistuneista ilmoitti käyttävänsä asetyylisalisyliihappoa ja 40 % tulehduskipulääkkeitä (NSAID). Säännöllisesti asetyylisalisyliihappoa tai tulehduskipulääkkeitä käyttävillä (vähintään kolmena päivänä viikossa) ruoansulatuskanavan yläosaan liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli risedronaattinatriumilla hoidetuilla potilailla samaa luokkaa kuin vertailuryhmässä.

Risedronaattinatriumia voidaan käyttää samanaikaisesti estrogeenilisän kanssa, jos se nähdään tarpeelliseksi (vain naisille).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Risedronaattinatriumin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoja. Eläinkokeet ovat osoittaneet lisääntymiseen liittyvää toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tiedetä.

Eläinkokeissa on saatu viitteitä siitä, että pieni määrä risedronaattinatriumia erittyy rintamaitoon.

Risedronaattinatriumia ei pidä käyttää raskauden tai imetyksen aikana.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Optinate Septimum -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Risedronaattinatriumia on tutkittu faasin III kliinisissä tutkimuksissa, joissa on ollut mukana yli 15 000 potilasta. Suurin osa kliinisissä tutkimuksissa havaituista haittavaikutuksista oli vakavuudeltaan lievää kohtalaiseen, eivätkä ne yleensä vaatineet hoidon keskeyttämistä.

Raportoidut mahdollisesti tai todennäköisesti risedronaattinatriumiin liittyvät haittavaikutukset faasin III kliinisessä tutkimuksessa osteoporoottisilla postmenopausaalisilla naisilla, joita hoidettiin korkeintaan 3 vuotta risedronaattinatriumilla 5 mg/vrk (n = 5 020) tai plasebolla (n = 5 048), on listattu alla seuraavan käytännön mukaan (ilmaantuvuus verrattuna plaseboon on annettu suluisissa): hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1 000$ ;  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10 000$ ;  $< 1/1 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10 000$ ).

##### *Hermosto*

Yleinen: päänsärky (1,8 % vs. 1,4 %)

##### *Silmät*

Melko harvinainen: iriitti\*

#### *Ruoansulatuselimistö*

Yleinen: ummetus (5,0 % vs. 4,8 %), dyspepsia (4,5 % vs. 4,1 %), pahoinvointi (4,3 % vs. 4,0 %), vatsakipu (3,5 % vs. 3,3 %), ripuli (3,0 % vs. 2,7 %)

Melko harvinainen: gastriitti (0,9 % vs. 0,7 %), esofagiitti (0,9 % vs. 0,9 %), dysfagia (0,4 % vs. 0,2 %), duodeniitti (0,2 % vs. 0,1 %), ruokatorven haavauma (0,2 % vs. 0,2 %)

Harvinainen: glossiitti (<0,1 % vs. 0,1 %), ruokatorven ahtauma (<0,1 % vs. 0,0 %)

#### *Luusto, lihakset ja sidekudos*

Yleinen: luurankolihasiston kipu (2,1 % vs. 1,9 %)

#### *Tutkimukset*

Harvinainen: poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset\*

\* Ei merkittävää ilmaantuvuutta faasin III osteoporoositutkimuksista; yleisyys perustuu hättätapahtuma-/laboratorio-/uudelleenaltistuksen havaintoihin aiemmissä kliinisissä tutkimuksissa.

Vuoden kestäneessä kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, jossa verrattiin kerran päivässä annosteltavaa risedronaattinatriumia 5 mg (n=480) ja kerran viikossa annosteltavaa risedronaattinatriumia 35 mg (n=485) osteoporoosin hoidossa postmenopausaalisilla naisilla, yleiset turvallisuus- ja siedettävyysprofiilit olivat samanlaiset. Lisäksi on raportoitu seuraavat tutkijan arvion mukaan mahdollisesti tai todennäköisesti lääkkeeseen liittyneet hättätapahtumat (ilmaantuvuus suurempi risedronaatti 35 mg -ryhmässä kuin risedronaattinatrium 5 mg -ryhmässä): ruoansulatuselimistön häiriöt (1,6 % vs. 1,0 %) ja kipu (1,2 % vs. 0,8 %).

Yleinen turvallisuus ja siedettävyys olivat hoito- ja plaseboryhmässä yhdenmukaisia osteoporoosia sairastaville miehille tehdyssä kaksi vuotta kestäneessä tutkimuksessa. Hättätapahtumat olivat yhdenmukaisia naisilla aiemmin havaittujen kanssa.

#### *Laboratoriolöydökset*

Varhaista, ohimenevää, asymptoattista ja lievää seerumin kalsium- ja fosfaattipitoisuuksien laskua on havaittu joissakin potilaissa.

Seuraavia hättävaiikutuksia on raportoitu markkinoille tulon jälkeisessä käytössä (yleisyys tuntematon):

#### *Silmät*

iriitti, uveiitti

#### *Luusto, lihakset ja sidekudos*

leukaluun osteonekroosi

#### *Iho ja ihonalainen kudos*

yliherkkyys- ja ihoreaktiot, mukaan lukien angioedeema, laaja-alainen ihottuma, urtikaria ja rakkulaiset ihoreaktiot, joista jotkut vaikeita sisältäen yksittäisiä raportteja Stevens-Johnsonin oireyhtymästä, toksisesta epidermaalaisesta nekrolyysistä ja leukosytoklastisesta vaskuliitista. Hiustenlähtö.

#### *Immuunijärjestelmä*

anafylaktinen reaktio

#### *Maksa ja sappi*

Vakavat maksan toimintahäiriöt. Useimmissa ilmoitetuissa tapauksissa potilaita hoidettiin myös muilla valmisteilla, joiden tiedetään aiheuttavan maksan toimintahäiriöitä.

Markkinoille tulon jälkeisenä aikana on raportoitu seuraavia reaktioita:  
Harvinainen: Epätavalliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat (bisfosfonaattien luokkavaikutus).

Hyvin harvinainen: Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaavaikutus).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi) tai Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA.

## **4.9 Yliannostus**

Risedronaattinatriumin yliannostuksen hoitamisesta ei ole erityistietoja.

Seerumin kalsiumpitoisuuden laskua voidaan odottaa suuren yliannoksen ottamisen jälkeen. Joillakin näistä potilaista voi myös ilmetä hypokalsemian merkkejä ja oireita.

Maitoa tai antasidemia, jotka sisältävät magnesiumia, kalsiumia tai alumiinia, on annettava risedronaatin sitomiseksi ja risedronaattinatriumin imeytymisen vähentämiseksi. Vakavissa yliannostustapauksissa voidaan harkita vatsahuuhtelua imeytymättömän risedronaattinatriumin poistamiseksi.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Bisfosfonaatit, ATC-koodi: M05BA07

#### Vaikutusmekanismi

Risedronaattinatrium on pyridinylibisfosfonaatti, joka sitoutuu luun hydroksiapatiittiin ja estää osteoklastin välittämää luun hajoamista. Luun aineenvaihdunta vähenee, kun taas osteoblastien aktiivisuus ja luun mineralisaatio säilyvät.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Prekliinisissä tutkimuksissa risedronaattinatriumilla oli voimakasta osteoklastin vastaista, antiresorptiivista aktiiviteettia, joka annosriippuvaisesti lisäsi luumassaa ja biomekaanista luun vahvuutta. Risedronaattinatriumin vaikutus varmistettiin mittaamalla luun aineenvaihdunnan biokemiallisia merkkiaineita farmakodynaamisten ja kliinisten kokeiden aikana. Postmenopausaalisille naisille tehdyissä tutkimuksissa havaittiin luun aineenvaihdunnan biokemiallisten merkkiaineiden vähenemistä 1 kuukauden sisällä, ja se saavutti huippunsa 3-6 kuukaudessa. Luun aineenvaihdunnan biokemiallisten merkkiaineiden väheneminen oli vastaavanlaista Optinate Septimum 35 mg:lla ja Optinate 5 mg:lla 12 kuukauden kohdalla.

Osteoporoosia sairastaville miehille tehdyissä tutkimuksissa luun aineenvaihdunnan biokemiallisten merkkiaineiden vähenemistä havaittiin aikaisintaan 3 kuukauden kohdalla ja edelleen 24 kuukauden kohdalla.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### *Postmenopausaalisen osteoporoosin hoito*

Postmenopausaaliseen osteoporoosiin liittyviä riskitekijöitä ovat mm. vähentynyt luumassa, matala luun mineraalitiheys, varhainen menopaussi, tupakointi ja suvussa esiintyvä osteoporoosi. Murtumat ovat osteoporoosin kliininen seuraus. Murtumariski kasvaa riskitekijöiden määrän kasvaessa.

Lannerangan luun mineraalitiheyden (BMD) keskiarvon muutoksen perusteella Optinate Septimum 35 mg annettuna kerran viikossa (n = 485) todettiin yhtä tehokkaaksi kuin Optinate 5 mg annettuna kerran päivässä (n = 480) vuoden kestäneessä, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa postmenopausaalisilla naisilla, joilla oli osteoporoosi.

Kliininen tutkimusohjelma kerran päivässä otettavalla risedronaattinatriumilla tutki risedronaattinatriumin vaikutusta lonkka- ja nikamamurtumien riskiin ja käsitti vaihdevuosien varhaisessa ja myöhäisessä vaiheessa olevia naisia, joilla oli tai ei ollut murtumaa. Päivittäisiä 2,5 mg ja 5 mg annoksia tutkittaessa kaikki ryhmät, mukaan lukien vertailuryhmät, saivat kalsiumia ja D-vitamiinia (jos lähtötasot olivat matalia). Absoluuttinen ja suhteellinen uusien nikama- ja lonkkamurtumien riski arvioitiin käyttämällä ”aika ensimmäiseen tapahtumaan” -analyysiä.

- Kahteen plasebokontrolloituun tutkimukseen (n = 3 661) osallistui alle 85-vuotiaita postmenopausaalisia naisia, joilla oli nikamamurtumia hoidon alkuvaiheessa. Risedronaattinatrium 5 mg/vrk annettuna 3 vuoden ajan vähensi uusien nikamamurtumien riskiä vertailuryhmään nähden. Naisilla, joilla oli ainakin 2 nikamamurtumaa, suhteellinen riski väheni 49 %, ja naisilla, joilla oli ainakin 1 nikamamurtuma, riski väheni 41 % (uusien nikamamurtumien esiintyvyys oli vastaavasti risedronaattinatriumilla 18,1 % ja 11,3 % sekä plasebolla 29 % ja 16,3 %). Hoidon vaikutus nähtiin jo ensimmäisen hoitovuoden lopussa. Etuja saatiin myös naisilla, joilla oli useita murtumia hoidon alkuvaiheessa. Risedronaattinatrium 5 mg/vrk vähensi myös vuotuista pituuden lyhenemistä vertailuryhmään verrattuna.
- Kahteen muuhun plasebokontrolloituun tutkimukseen osallistui postmenopausaalisia yli 70-vuotiaita naisia, joilla oli tai ei ollut nikamamurtumia hoidon alkuvaiheessa. Tutkimukseen osallistui 70–79-vuotiaita naisia, joilla oli reisiluun kaulan BMD T-score < -3 SD (valmistajan alue; -2.5 SD käyttäen NHANES III:a [National Health and Nutrition Examination Survey]) ja lisäksi ainakin yksi riskitekijä. 80-vuotiaita tai sitä vanhempia naisia voitiin ottaa mukaan tutkimukseen, jos heillä oli vähintään yksi luustoon liittymätön lonkkamurtuman riskitekijä tai pienentynyt reisiluun kaulan mineraalitiheys. Tilastollisesti merkittävä teho risedronaattinatriumilla vertailuryhmään nähden voitiin osoittaa vain yhdistämällä 2,5 mg ja 5 mg annosten hoitoryhmät. Seuraavat tulokset perustuvat ainoastaan jälkikäteen suoritettuun sellaisten alaryhmien analyysiin, jotka on määriteltä klinisen käytännön sekä osteoporoosin nykyisten määritelmien perusteella:
  - Potilaiden alaryhmässä, jossa oli reisiluun kaulan BMD T-score  $\leq$  -2.5 SD (NHANES III) ja joilla oli myös ainakin yksi nikamamurtuma hoidon alkuvaiheessa, kolme vuotta kestänyt risedronaattinatriumhoito vähensi lonkkamurtumien riskiä 46 % vertailuryhmään nähden (lonkkamurtumien esiintyvyys yhdistetyillä risedronaattinatrium 2,5 mg ja 5 mg ryhmillä 3,8 % ja plaseboryhmällä 7,4 %);
  - Nämä tiedot viittaavat siihen, että hyvin iäkkäillä potilailla (80-vuotiailla tai sitä vanhemmilla) suojavaikutus saattaa olla tätä rajoitetumpi. Syynä voi olla iän myötä kasvava lonkkamurtumien luustoon liittymättömien tekijöiden merkityksen kasvu.
  - Näissä tutkimuksissa toissijaisena päätapahtumana arvioidut tulokset osoittivat uusien nikamamurtumien riskin laskua potilailla, joilla oli pienentynyt reisiluun kaulan BMD ilman nikamamurtumaa sekä potilailla, joilla oli pienentynyt reisiluun kaulan BMD ja nikamamurtuma tai ei murtumaa.
- Risedronaattinatrium 5 mg/vrk annettuna 3 vuoden ajan lisäsi lannerangan, reisiluun kaulan, sarvennoisen (trokanterin) ja ranteen luun mineraalitiheysarvoa (BMD) vertailuryhmään nähden sekä säilytti varttinäluun varren luun tiheyden.
- Kolmen vuoden risedronaattinatriumhoidon (5 mg/vrk) jälkeisessä yhden vuoden seurannassa todettiin nopea risedronaattinatriumin aiheuttaman luun aineenvaihduksen suppression palautuminen.
- Luubiopsianäytteet postmenopausaalisilta naisilta, joita hoidettiin risedronaattinatriumilla 5 mg/vrk 2–3 vuoden ajan, osoittivat odotetusti luun aineenvaihduksen hidastuneen kohtalaisesti. Risedronaattinatriumhoidon aikana muodostuneella luulla oli normaali lamellirakenne ja mineralisaatio. Nämä tiedot yhdessä osteoporoottisten nikamamurtumien vähentyneen ilmaantuvuuden kanssa osteoporoottisilla naisilla eivät osoita haitallista vaikutusta luun laatuun.

Endoskooppiset löydökset useilla sekä risedronaattinatriumilla hoidetuilla että kontrolliryhmän potilailla, joiden eri gastrointestinaaliset vaivat vaihtelivat kohtalaisesta vaikeaan, eivät antaneet viitteitä hoitoon liittyvistä gastrisista, duodenaalisista tai esofageaalisisista ulkuksista kummassakaan ryhmässä. Duodeniittia löytyi harvoin risedronaattinatriumryhmästä.

#### *Osteoporoosin hoito miehillä*

Risedronaattinatrium 35 mg kerran viikossa osoitti tehoavansa osteoporoottisiin miehiin (ikähaarukka 36–84 vuotta) kaksi vuotta kestäneessä, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, jossa oli 284 potilasta (risedronaattinatrium 35 mg, n = 191). Kaikki potilaat saivat lisäksi kalsiumia ja D-vitamiinia.

BMD:n lisääntymistä havaittiin jo 6 kuukauden kuluttua risedronaattinatriumhoidon aloittamisesta. Risedronaattinatrium 35 mg kerran viikossa lisäsi lannerangan, reisiluun kaulan, sarvennoisen (trokanterin) ja koko lonkan keskimääräistä BMD-arvoa verrattuna plaseboon 2 vuoden hoidon jälkeen. Murtumia estävää vaikutusta ei voitu osoittaa tässä tutkimuksessa. Risedronaattinatriumin vaikutus luuhun (BMD:n lisääntyminen ja BTM:n väheneminen) on miehillä ja naisilla vastaavanlainen.

#### Pediatriset potilaat

Risedronaattinatriumin turvallisuutta ja tehoa on tutkittu 3 vuotta kestäneessä tutkimuksessa (yhden vuoden kestänyt satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, plasebokontrolloitu monikeskustutkimus rinnakkaisryhmineen, jota seurasi 2 vuotta kestänyt avoin hoitojakso) 4–16 vuoden ikäisillä pediatrisilla potilailla, jotka sairastivat lievää tai keskivaikeaa synnynnäistä luutumisvajautta (osteogenesis imperfectaa). Tässä tutkimuksessa 10–30 kg painavat potilaat saivat 2,5 mg risedronaattia vuorokaudessa ja yli 30 kg painavat potilaat saivat 5 mg risedronaattia vuorokaudessa.

Yhden vuoden satunnaistetun, kaksoissokkoutetun ja plasebokontrolloidun vaiheen jälkeen osoitettiin tilastollisesti merkitsevä lannerangan luun mineraalitiheyden (BMD) lisääntyminen risedronaattiryhmässä verrattuna plaseboryhmään; kuitenkin risedronaattiryhmässä oli suurempi määrä potilaita, joilla oli vähintään yksi uusi morfometrinen (röntgenkuvauksella tunnistettu) nikamamurtuma verrattuna plaseboryhmään. Yhden vuoden kaksoissokkoutetun vaiheen aikana kliinisiä murtumia raportoineita potilaita oli risedronaattiryhmässä 30,9 % ja plaseboryhmässä 49,0 %. Avoimessa vaiheessa, jossa kaikki potilaat saivat risedronaattia (kuukaudet 12–36), kliinisiä murtumia raportoitiin ilmenneen 65,3 %:lla potilaista, jotka oli aluksi satunnaistettu plaseboryhmään ja 52,9 %:lla potilaista, jotka oli aluksi satunnaistettu risedronaattiryhmään. Kaiken kaikkiaan tulokset eivät tue risedronaattinatriumin käyttöä lievää tai keskivaikeaa synnynnäistä luutumisvajautta sairastaville pediatrisille potilaille.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Suun kautta otetun annoksen imeytyminen on suhteellisen nopeaa ( $t_{\max}$  ~1 tunti), ja se on annoksesta riippumatonta tutkitulla annosalueella (kerta-annostutkimuksessa 2,5–30 mg; toistetun annoksen tutkimuksessa 2,5–5 mg päivässä ja enimmillään 50 mg kerran viikossa annosteltuna). Tabletin keskimääräinen hyötyosuus on suun kautta 0,63 %, ja se vähenee, kun risedronaattinatriumia annetaan ruoan kanssa. Hyötyosuus oli samaa luokkaa miehillä ja naisilla.

### Jakautuminen

Vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus on 6,3 l/kg ihmisillä. Plasman proteiineihin sitoutumisaste on noin 24 %.

### Biotransformaatio

Risedronaattinatriumin systeemisestä metaboliasta ei ole todisteita.

### Eliminaatio



Noin puolet imeytyneestä annoksesta erittyy virtsan mukana 24 tunnin sisällä ja 85 % suonensisäisestä annoksesta erittyy virtsaan 28 päivän kuluttua. Keskimääräinen munuaispuhdistuma on 105 ml/min ja keskimääräinen kokonaispuhdistuma on 122 ml/min. Luultavasti luuhun sitoutuminen aiheuttaa tämän eron puhdistumassa. Munuaispuhdistuma ei riipu konsentraatiosta, ja munuaispuhdistuman ja kreatiniinin puhdistuman välillä on lineaarinen suhde. Imeytymätön risedronaattinatrium poistuu muuttumattomana ulosteiden kautta. Oraalisen annon jälkeen pitoisuus-aikaprofiili osoittaa kolme eliminaatiovaihetta ja terminaalivaiheen puoliintumisaika on 480 tuntia.

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät potilaat*

Annoksen muuttamista ei tarvita.

*Asetyyilisalisyylihapon/steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttäjät*  
Säännöllisesti asetyyilisalisyylihappoa tai steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä (NSAID) käyttävillä (vähintään kolmena päivänä viikossa) ylemmän ruoansulatuskanavan haittavaikutusten ilmaantuvuus oli samaa luokkaa risedronaattinatriumilla hoidetuilla ja vertailuryhmässä (ks. kohta 4.5).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toksikologisissa tutkimuksissa rotilla ja koirilla risedronaattinatriumilla havaittiin olevan annoksesta riippuvia maksatoksisia vaikutuksia, pääasiallisesti entsyymien kohoamisena, johon liittyi rotalla histologisia muutoksia. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tiedetä. Kivistoksisuutta esiintyi rotalla ja koiralla altistuksella, joka oli ihmisen terapeuttista altistusta suurempi. Annoksesta riippuvaa ylihengitysteiden ärsytystä havaittiin usein jyrksijöillä. Samanlaisia vaikutuksia on todettu muillakin bisfosfonaateilla. Myös alempiin hengitysteihin kohdistuvia vaikutuksia havaittiin pitkäaikaistutkimuksissa jyrksijöillä, mutta näiden kliininen merkitys on epäselvä. Lisäyöntymistoksikologisissa tutkimuksissa lähes kliinistä altistusta vastaavilla annoksilla havaittiin hoidettujen naarasrottien sikiöissä luutumishäiriöitä rintalastassa ja/tai kallossa ja hypokalsemiaa sekä kuolleisuutta raskaana olevilla rotilla, joiden annettiin synnyttää. Teratogeenisuudesta ei saatu viitteitä annoksilla 3,2 mg/kg/vrk rotalla ja 10 mg/kg/vrk kanilla, vaikka tietoja on saatavissa vain pienestä määrästä kaneja. Toksisuus emolle esti testauksen suuremmilla annoksilla. Genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimukset eivät osoittaneet erityistä riskiä ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Tabletin ydin:*

laktoosimonohydraatti  
mikrokiteinen selluloosa  
krospondoni A  
magnesiumstearaatti.

#### *Kalvopäällyste:*

keltainen rautaoksidi (E172)  
punainen rautaoksidi (E172)  
hypromelloosi  
makrogoli  
hydroksipropyyliselluloosa  
piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
titaanidioksidi (E171).

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Kirkkaat PVC/alumiini -läpipainolevyt pahvipakkauksessa.

Tablettimäärä 1, 2, 4, 10, 12 tai 16.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Actavis Group PTC ehf  
Reykjavíkurvegur 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

17654

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.3.2003

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.7.2012

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.6.2018