

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Risedronat Sandoz 35 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 35 mg risedronaattinatriumia, vastaten 32,5 mg risedronihappoa.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 120,0 mg laktoosimonohydraattia (vastaten 114,0 mg laktoosia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Soikea, kaksoiskupera, oranssi tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”35”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Osteoporoosin hoito menopausin jälkeen nikamamurtumien riskin vähentämiseksi.

Todetun osteoporoosin hoito menopausin jälkeen lonkkamurtumien riskin vähentämiseksi (ks. kohta 5.1).

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Aikuisten suositusannos on yksi 35 mg tabletti suun kautta kerran viikossa. Tabletti tulee ottaa aina samana viikonpäivänä.

Antotapa

Ruoka vaikuttaa risedronaattinatriumin imeytymiseen. Jotta lääke siis imeytyisi varmasti riittävässä määrin, Risedronat Sandoz 35 mg tulee ottaa:

- Ennen aamiaista: vähintään 30 minuuttia ennen päivän ensimmäistä ateriaa, minkään lääkevalmisteen ottamista tai juoman nauttimista (tavallista vettä saa juoda).

Mikäli annos unohtuu, potilasta tulee kehottaa ottamaan yksi Risedronat Sandoz 35 mg tabletti samana päivänä, kun hän muistaa asian. Tämän jälkeen potilaan tulee palata tavanomaiseen aikatauluun eli ottaa yksi tabletti kerran viikossa tavanomaisena lääkkeenottopäivänään. Samana päivänä ei saa ottaa kahta tablettia.

Tabletti tulee nielaista kokonaisena, eikä sitä saa imeskellä eikä pureskella. Jotta tabletti kulkeutuisi helpommin mahaan, Risedronat Sandoz 35 mg tulee ottaa pystyasennossa istuen tai seisten ja vesilasillisen kera (> 120 ml tavallista vettä). Makuulle saa käydä vasta, kun tabletin ottamisesta on kulunut 30 minuuttia (ks. kohta 4.4).

Jos kalsiumin ja D-vitamiinin saanti ravinnosta on riittämätöntä, on harkittava kalsium- ja D-vitamiinilisän käyttöä.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Tämä on osoitettu myös hyvin iäkkäillä, vähintään 75-vuotiailla vaihdevuodet ohittaneilla naisilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Risedronaattinatriumin käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Risedronaattinatriumin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä. Risedronaattinatrium ei metaboloitu maksassa, joten annostusta ei todennäköisesti tarvitse muuttaa maksan vajaatoimintapotilailla.

Pediatriset potilaat

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.
- Hypokalsemia (ks. kohta 4.4).
- Raskaus ja imetys.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ruoat, juomat (tavallista vettä lukuun ottamatta) ja polyvalentteja kationeja (kuten kalsiumia, magnesiumia, rautaa tai alumiinia) sisältävät lääkevalmisteet heikentävät bisfosfonaattien imeytymistä, eikä niitä saa ottaa samaan aikaan risedronaattinatriumin kanssa (ks. kohta 4.5). Halutun tehon saavuttamiseksi on tärkeää, että annostussuosituksia noudatetaan tarkoin (ks. kohta 4.2).

Bisfosfonaattien teho osteoporoosin hoidossa on yhteydessä alhaiseen luun mineraalitiheyteen ja/tai aiempiin murtumiin.

Osteoporoosin bisfosfonaattihoitoa ei tule aloittaa pelkästään korkean iän tai murtumien kliinisten riskitekijöiden vuoksi.

Bisfosfonaattien kuten risedronaattinatriumin tehon tueksi on vain rajallisesti tietoa hyvin iäkkäillä (> 80-vuotiailla) potilailla (ks. kohta 5.1).

Bisfosfonaattien käyttöön on liittynyt esofagiittia, gastriittia, ruokatorven haavaumia ja mahan ja pohjukaissuolen haavaumia. Varovaisuutta tulee siis noudattaa:

- potilailla, joilla on anamneesissa ruokatorven häiriöitä, jotka hidastavat lääkkeen kulkua ruokatorvessa tai ruokatorven tyhjenemistä (esim. striktuurat tai akalasia)
- potilailla, jotka eivät pysty olemaan pystyasennossa vähintään 30 minuutin ajan tabletin ottamisen jälkeen
- jos risedronaattinatriumia annetaan potilaalle, jolla on aktiivinen tai hiljattain sairastettu ruokatorven tai maha-suolikanavan yläosan sairaus (mukaan lukien todettu Barrettin ruokatorvi).

Lääkärin tulee kertoa potilaille annosteluohjeiden noudattamisen tärkeydestä sekä seurata potilaan vointia mahdollisen esofagusreaktion merkkien tai oireiden varalta. Potilaita tulee kehottaa ottamaan ripeästi yhteys lääkäriin, jos heillä on ruokatorviärsytyksen merkkejä kuten dysfagiaa, kipua nielemisen yhteydessä tai kipua rintalastan takana tai jos närästys puhkeaa tai pahenee.

Hypokalsemia tulee hoitaa ennen risedronaattinatriumhoidon aloittamista. Muut luun ja kivennäisaineiden aineenvaihdunnan häiriöt (esim. lisäkilpirauhastoiminnan häiriöt, D-vitamiinipuutos) tulee hoitaa risedronaattinatriumhoidon aloittamisen yhteydessä.

Epätavalliset reisiluun murtumat

Epätavallisia subtrokanteerisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoidoa osteoporoosiin. Tällaisia poikkeuksellisia 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 bisfosfonaattihoidon saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätavallista reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämissä päätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arvioon.

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

Leuan osteonekroosi

Leuan osteonekroosi, jota esiintyy yleensä hampaanpoiston ja/tai paikallisen infektion (kuten osteomyeliitin) yhteydessä, on ilmoitettu syöpäpotilailla, jotka saivat eri syöpähoitoja, mm. lähinnä laskimoon annettuja bisfosfonaatteja. Monet näistä potilaista saivat samaan aikaan myös syövän kemoterapiaa ja kortikosteroideja. Leuan osteonekroosia on ilmoitettu myös peroraalista bisfosfonaattihoidon käyttäneillä osteoporoosipotilailla.

Jos potilaalla on muita samanaikaisia riskitekijöitä (esim. syöpä, syövän kemoterapia, sädehoito, kortikosteroidihoito, huono suuhygienia), on harkittava hammaslääkärin tarkastusta ja asianmukaisia ennaltaehkäiseviä hammashoitotoimia ennen bisfosfonaattihoidon aloittamista.

Hoidon aikana näiden potilaiden tulee välttää mahdollisuuksien mukaan invasiivisia hammashoidon toimenpiteitä. Jos potilaalle kehittyy bisfosfonaattihoidon aikana leuan osteonekroosi, hammaskirurgia voi pahentaa tilannetta. Ei tiedetä, voidaanko leuan osteonekroosin riskiä pienentää keskeyttämällä bisfosfonaattihoidon, jos potilas tarvitsee hammashoidon toimenpiteitä.

Kunkin potilaan hoitosuunnitelman tulee perustua hoitavan lääkärin kliiniseen arvioon ja potilaskohtaiseen hyöty-riskiarvioon.

Korvakäytävän osteonekroosi

Korvakäytävän osteonekroosia on ilmoitettu bisfosfonaattien 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 bisfosfonaatteja saavalla potilaalla ilmenee korvaoireita, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien.

Risedronat Sandoz sisältää laktoosia ja natriumia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

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

Muodollisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Kliinisissä tutkimuksissa ei kuitenkaan havaittu kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa. Risedronaattinatriumin vaiheen III osteoporoositutkimuksissa, joissa lääkettä otettiin päivittäin, 33 % potilaista ilmoitti käyttävänsä asetyylisalisyylihappoa [ASA] ja 45 % NSAID-lääkkeitä.

Vaiheen III tutkimuksessa, jossa postmenopausaaliset naiset ottivat lääkettä kerran viikossa, 57 % potilaista ilmoitti käyttävänsä ASAa ja 40 % NSAID-lääkkeitä. ASAn tai NSAID-lääkkeiden säännöllisillä käyttäjillä (vähintään 3 päivänä viikossa käyttävillä) esiintyi yläruoansulatuskanavan hättävaiikutuksia suurin piirtein yhtä usein niin risedronaattinatrium- kuin verrokkiryhmässäkin.

Risedronaattinatriumia voidaan käyttää yhdessä estrogeeniläns kanssa (vain naisilla), jos tätä pidetään asianmukaisena.

Polyvalentteja kationeja (esim. kalsium, magnesium, rauta ja alumiini) sisältävien lääkkeiden samanaikainen käyttö heikentää risedronaattinatriumin imeytymistä (ks. kohta 4.4).

Risedronaattinatrium ei metaboloitu systeemisesti eikä indusoi CYP450-entsyymitoimintaa. Sen sitoutuminen proteiineihin on vähäistä.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja risedronaattinatriumin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Eläinkokeissa on saatu viitteitä siitä, että pieni määrä risedronaattinatriumia erittyy rintamaitoon.

Risedronaattinatriumia ei saa käyttää raskauden eikä imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Valmisteen ei ole havaittu vaikuttavan ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Risedronaattinatriumia on tutkittu vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui yli 15 000 potilasta. Valtaosa kliinisissä tutkimuksissa havaituista haittavaikutuksista oli lieviä tai keskivaikeita, eivätkä ne yleensä johtaneet hoidon lopettamiseen.

Vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa postmenopausaalisille naisille, joilla oli osteoporoosi, annettiin risedronaattinatriumhoitoa annoksella 5 mg/vrk (n = 5 020) tai lumehoitoa (n = 5 048) enintään 36 kk ajan. Tällöin ilmoitetut haittatapahtumat, jotka katsottiin mahdollisesti tai todennäköisesti risedronaattinatriumiin liittyviksi, luetellaan alla seuraavia määritelmiä käyttäen (suluissa ilmaantuvuus verrattuna lumeryhmään):

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 ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Hermosto

Yleinen: päänsärky (1,8 % ja 1,4 %)

Silmät

Melko harvinainen: iriitti*

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: ummetus (5,0 % ja 4,8 %), ylävatsavaivat (4,5 % ja 4,1 %), pahoinvointi (4,3 % ja 4,0 %), vatsakipu (3,5 % ja 3,3 %), ripuli (3,0 % ja 2,7 %)

Melko harvinainen: gastritti (0,9 % ja 0,7 %), esofagiitti (0,9 % ja 0,9 %), dysfagia (0,4 % ja 0,2 %), duodeniitti (0,2 % ja 0,1 %), esofagushaavaumat (0,2 % ja 0,2 %)

Harvinainen: kielitulehdus ($< 0,1$ % ja 0,1 %), esofagusstriktuurat ($< 0,1$ % ja 0,0 %)

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: tuki- ja liikuntaelimestön kipu (2,1 % ja 1,9 %)

Tutkimukset

Harvinainen: poikkeavat arvot maksan toimintakokeissa*

Laboratoriokokeiden tulokset

Joillakin potilailla on havaittu varhain tapahtunutta, ohimenevää, oireetonta ja lievää seerumin kalsium- ja fosfaattipitoisuuksien pienenemistä.

* Ei relevanttia ilmaantuvuutta vaiheen III osteoporoositutkimuksissa; esiintymistiheys perustuu aiempien kliinisten tutkimusten haittatapahtumiin/laboratoriotuloksiin/uudelleenaltistuslöydöksiin.

Yhden vuoden pituisessa kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa risedronaattinatriumin päivittäistä käyttöä 5 mg annoksilla (n = 480) verrattiin risedronaattinatriumin viikoittaiseen käyttöön 35 mg annoksilla (n = 485) postmenopausaalisilla naisilla, joilla oli osteoporoosi. Hoidon turvallisuus- ja siedettävyysofiilit olivat molemmissa ryhmissä yleisesti ottaen samaa luokkaa. Lisäksi on ilmoitettu seuraavia haittavaikutuksia, joita tutkijat ovat pitäneet joko mahdollisesti tai todennäköisesti lääkkeeseen liittyvinä (ilmaantuvuus suurempi 35 mg risedronaattinatriumia kuin 5 mg risedronaattinatriumia käyttäneillä): ruoansulatuskanavan vaivat (1,6 % ja 1,0 %) ja kipu (1,2 % ja 0,8 %).

2 vuoden pituisessa tutkimuksessa osteoporoosia sairastavilla miehillä todettiin, että kokonaisturvallisuus ja -siedettävyyden olivat hoito- ja lumeryhmissä samaa luokkaa. Haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin naisilla on aiemmin havaittu.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu myös seuraavia haittavaikutuksia (joiden esiintymistiheys on tuntematon):

Immuunijärjestelmä
anafylaktinen reaktio

Silmät
iriitti, uveiitti

Maksa ja sappi
Vakavat maksan toimintahäiriöt. Useimmissa ilmoitetuissa tapauksissa potilaita hoidettiin myös muilla valmisteilla, joiden tiedetään aiheuttavan maksan toimintahäiriötä.

Iho ja ihonalainen kudus
yliherkkyys ja ihoreaktiot kuten angioödeema, yleistynyt ihottuma, nokkosihottuma ja rakkulaiset ihomuutokset, jotka ovat joskus olleet vaikeita. Yksittäistapauksissa on esiintynyt Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermisen nekrolyysiä ja leukosytoklastista vaskuliittia.
Hiustenlähtö.

Luusto, lihakset ja sidekudos
leuan osteonekroosi
epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat (bisfosfonaattien luokkavaikutus) (esiintyystiheys; harvinainen).
korvakäytävän osteonekroosi (disfosfonaattien luokkahaittavaikutus) (esiintyystiheys; hyvin harvinainen).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Risedronaattinatriumin yliannostuksen hoidosta ei ole spesifistä tietoa.

On todennäköistä, että seerumin kalsiumpitoisuus pienenee huomattavan yliannostuksen jälkeen. Joillakin näistä potilaista voi myös esiintyä hypokalsemian oireita ja merkkejä.

Risedronaattinatriumin sitomiseksi ja sen imeytymisen rajoittamiseksi potilaalle tulee antaa maitoa tai magnesiumia, kalsiumia tai alumiinia sisältäviä antasidemia. Jos kyseessä on huomattava yliannos, voidaan harkita mahahuuhtelun käyttöä imeytymättömän risedronaattinatriumin poistamiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Bisfosfonaatit

ATC-koodi: M05BA07

Risedronaattinatrium on pyridinylibisfosfonaatti, joka sitoutuu luun hydroksiapatiittiin ja estää luun osteoklastivälitteistä resorptiota. Luun aineenvaihdunta hidastuu, mutta osteoblastien toiminta ja luun mineralisaatio pysyvät ennallaan. Prekliinisissä tutkimuksissa risedronaattinatriumilla todettiin olevan voimakas osteoklastitoimintaa ja resorptiota estävä vaikutus, ja se suurensi luumassaa ja luuston biomekaanista lujuutta annosriippuvaisesti. Risedronaattinatriumin teho vahvistettiin mittaamalla luumetabolian biokemiallisia merkkiaineita farmakodynamiikan tutkimuksissa ja kliinisissä tutkimuksissa. Postmenopausaalisilla naisilla tehdyissä tutkimuksissa luumetabolian biokemiallisten merkkiaineiden todettiin vähenevän 1 kuukaudessa, ja vaikutus saavutti huippunsa 3–6 kuukaudessa.

Luumetabolian biokemiallisten merkkiaineiden pitoisuuksien pieneneminen oli 12 kuukauden kuluttua samaa luokkaa sekä 35 mg risedronaattinatriumannoksia kerran viikossa että 5 mg risedronaattinatriumannoksia päivittäin käyttäneissä ryhmissä.

Osteoporoosia sairastavilla miehillä tehdyssä tutkimuksessa todettiin luumetabolian biokemiallisten merkkiaineiden vähenemistä ensimmäisissä, 3 kk kohdalla tehdyissä mittauksissa ja edelleen 24 kk kohdalla.

Postmenopausaalisen osteoporoosin hoito

Postmenopausaalisen osteoporoosin riskitekijöitä on monia. Niitä ovat mm. pieni luumassa, alhainen luun mineraalitiheys, varhaiset vaihdevuodet, tupakointianamneesi ja osteoporoosin esiintyminen suvussa. Kliinisesti osteoporoosi aiheuttaa murtumia. Murtumariski suurenee riskitekijöiden määrän myötä.

Vuoden pituisessa kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui postmenopausaalisia naispuolisia osteoporoosipotilaita, todettiin 35 mg annoksina kerran viikossa otettavan risedronaattinatriumin (n = 485) vastaavan 5 mg annoksina päivittäin otettavaa risedronaattinatriumia (n = 480), kun mittarina käytettiin lannerangan luun mineraalitiheyden (BMD) keskimuutoksia.

Kerran vuorokaudessa otetun risedronaattinatriumin kliinisessä tutkimusohjelmassa arvioitiin risedronaattinatriumin vaikutusta lonkka- ja nikamamurtumien riskiin. Tutkimukseen osallistui vaihdevuosien varhaisessa tai myöhäisessä vaiheessa olevia naisia, joilla joko oli tai ei ollut murtumia. Tutkimuksessa arvioitiin 2,5 mg ja 5 mg vuorokausiannoksia. Kaikki tutkimusryhmät, myös verrokkiryhmät, käyttivät myös kalsium- ja D-vitamiinilisää (jos lähtötasoarvot olivat alhaiset). Uusien nikama- ja lonkkamurtumien absoluuttinen ja suhteellinen riski arvioitiin ensimmäiseen murtumatapahtumaan kuluneen ajan analyysillä.

- Kahteen lumekontrolloituun tutkimukseen (n = 3 661) osallistui alle 85-vuotiaita postmenopausaalisia naisia, joilla oli lähtötilanteessa nikamamurtumia. Risedronaattinatriumin (5 mg päivittäin) käyttö 3 vuoden ajan pienensi nikamamurtumien riskiä verrattuna verrokkiryhmään. Naisilla, joilla oli vähintään 2 nikamamurtumaa, suhteellinen riski pieneni 49 % (uusien nikamamurtumien ilmaantuvuus risedronaattinatriumryhmässä 18,1 % ja lumeryhmässä 29,0 %). Naisilla, joilla oli vähintään 1 nikamamurtuma, suhteellinen riski pieneni 41 % (uusien nikamamurtumien ilmaantuvuus risedronaattinatriumryhmässä 11,3 % ja lumeryhmässä 16,3 %). Hoidon vaikutus havaittiin jo ensimmäisen hoitovuoden lopussa. Hoidosta todettiin olevan etua myös naisilla, joilla oli lähtötilanteessa useita murtumia. Risedronaattinatrium (5 mg päivittäin) vähensi myös vuodessa tapahtunutta pituuden menetystä suhteessa verrokkiryhmään.

- Kahteen muuhun lumekontrolloituun tutkimukseen osallistui yli 70-vuotiaita postmenopausaalisia naisia, joilla joko oli tai ei ollut lähtötilanteessa nikamamurtumia. Tutkimukseen otettiin 70–79-vuotiaita naisia, joiden reisiluun kaulan mineraalitiheyden T-score oli < -3 SD (valmistajan vaihteluväli, ts. $-2,5$ SD NHANES III -tietojen perusteella) ja joilla oli lisäksi vähintään yksi riskitekijä. Yli 80-vuotiaita naisia voitiin ottaa tutkimukseen, jos heillä oli vähintään yksi ei-luustoperäinen lonkkamurtuman riskitekijä tai jos reisiluun kaulan mineraalitiheys oli pieni. Tiedot risedronaattinatriumin tehosta verrattuna lumehoitoon olivat tilastollisesti merkitseviä vain, kun 2,5 mg ja 5 mg hoitoryhmien tiedot poolattiin. Seuraavat tiedot perustuvat ainoastaan kliinisen käytännön ja osteoporoosin tämänhetkisten määritelmien perusteella jaoteltujen alaryhmien jälkianalyysiin:
 - Alaryhmässä, jonka potilaiden reisiluun kaulan mineraalitiheyden T-score oli lähtötilanteessa $< -2,5$ SD (NHANES III -tietojen mukaan) ja jossa potilailla oli lähtötilanteessa vähintään yksi nikamamurtuma, 3 vuoden pituinen risedronaattinatriumhoito pienensi lonkkamurtumariskiä 46 % verrattuna verrokkiryhmään (lonkkamurtumien ilmaantuvuus 2,5 mg ja 5 mg risedronaattinatriumia käyttäneissä ryhmissä yhteensä 3,8 %, lumeryhmässä taas 7,4 %).
 - Tiedot viittaavat siihen, että saavutettava suoja voi olla rajallisempi hyvin iäkkäillä (yli 80-vuotiailla) henkilöillä. Tämä voi johtua lonkkamurtumien ei-luustoperäisten riskitekijöiden merkityksen korostumisesta iän myötä.

Näissä tutkimuksissa toissijaisen päätetapahtuman analyysit viittasivat siihen, että uusien nikamamurtumien riski pieneni. Näin tapahtui sekä potilailla, joiden reisiluun kaulan mineraalitiheys oli pieni ja joilla ei ollut nikamamurtumia, että potilailla, joiden reisiluun kaulan mineraalitiheys oli pieni ja joilla joko oli tai ei ollut nikamamurtumia.

- 5 mg risedronaattinatriummannoksen käyttö päivittäin 3 vuoden ajan suurensi luun mineraalitiheyttä lannerangan, reisiluun kaulan, sarvennoisen ja ranteen alueella suhteessa verrokkiryhmään ja ylläpiti varttinäluun keskiosan luuntiheyttä.
- Kun kolmen vuoden risedronaattinatriumhoidon (5 mg päivittäin) jälkeen järjestettiin vielä vuoden seurantavaihe ilman hoitoa, todettiin, että risedronaattinatriumin luumetaboliala lamaava vaikutus kumoutui nopeasti.
- 5 mg risedronaattinatriumia päivittäin 2–3 vuoden ajan käyttäneiltä postmenopausaalisilta naisilta otetuista luunäytteistä todettiin, että luumetaboliala hidastui kohtalaisesti, odotettuun tapaan. Risedronaattinatriumhoidon aikana muodostuneen luun lamellirakenne ja mineralisaatio olivat normaalit. Nämä tiedot sekä osteoporoottisten murtumien ilmaantuvuuden väheneminen naispuolisten osteoporoosipotilaiden nikamissa viittaavat siihen, että hoito ei vaikuta haitallisesti luun laatuun.
- Endoskopia löydökset useilta risedronaattinatrium- ja verrokkiryhmien potilailta, joilla oli keskivaikeita tai vaikeita ruoansulatuskanavan vaivoja, eivät tuottaneet lainkaan näyttöä siitä, että hoito olisi aiheuttanut kummassakaan ryhmässä maha-, pohjukaissuoli- tai esofagushaavaumia. Risedronaattinatriumryhmässä havaittiin kuitenkin melko harvoin duodeniittia.

Osteoporoosin hoito miehillä

35 mg risedronaattinatriumia kerran viikossa osoittautui tehokkaaksi osteoporoosia sairastavilla miehillä (ikäjakauma 36–84 vuotta) 2 vuoden pituisessa kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 284 potilasta (35 mg risedronaattinatriumia, $n = 191$). Kaikki potilaat käyttivät kalsium- ja D-vitamiinilisää.

Luun mineraalitiheyden suurenemista havaittiin jo 6 kuukauden kuluttua risedronaattinatriumhoidon aloittamisesta. 35 mg risedronaattinatriumia kerran viikossa suurensi luun mineraalitiheyden keskiarvoja lannerangassa,

reisiluun kaulassa, sarvennoisessa ja koko lonkassa verrattuna lumehoitoon 2 vuoden jälkeen. Murtumia vähentävää tehoa ei osoitettu tässä tutkimuksessa.

Risedronaattinatriumin luustoon kohdistuva vaikutus (luun mineraalitiheyden suureneminen ja luumetabolian merkkiaineiden väheneminen) on samaa luokkaa sekä miehillä että naisilla.

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

Peroraalinen kerta-annos imeytyy suhteellisen nopeasti ($t_{max} \sim 1$ h), eikä sen imeytyminen riippunut annoksesta tutkitulla annosvälillä (kerta-annostutkimus, 2,5–30 mg; toistuvaisannoksilla tehdyt tutkimukset, 2,5–5 mg päivittäin tai enintään 50 mg kerran viikossa annosteltuna). Tabletin peroraalinen biologinen hyötyosuus on keskimäärin 0,63 %, ja se pienenee, jos risedronaattinatrium otetaan ruoan kanssa. Biologinen hyötyosuus oli miehillä ja naisilla samaa luokkaa.

Jakautuminen

Vakaan tilan jakautumistilavuus on ihmisellä noin 6,3 l/kg. Sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 24-prosenttista.

Metabolia

Risedronaattinatriumin systeemisestä metaboloitumisesta ei ole näyttöä.

Eliminaatio

Noin puolet imeytyneestä annoksesta erittyy virtsaan 24 tunnissa. Kun annos annetaan laskimoon, 85 % erittyy 28 päivän kuluessa virtsaan. Munuaispuhdistuman keskiarvo on 105 ml/min ja kokonaispuhdistuman keskiarvo 122 ml/min. Ero johtuu todennäköisesti luukudokseen tapahtuvan imeytymisen aiheuttamasta puhdistumasta. Munuaispuhdistuma ei riipu pitoisuuksista, ja se on lineaarisessa suhteessa kreatiniinipuhdistumaan. Imeytymätön risedronaattinatrium eliminoituu muuttumattomassa muodossa ulosteeseen. Suun kautta tapahtuneen annostelun jälkeen pitoisuus-aikakäyrässä havaitaan kolme eliminaatiovaihetta, ja terminaalinen puoliintumisaika on 480 tuntia.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Biologinen hyötyosuus, jakautuminen ja eliminaatio olivat iäkkäillä (yli 60-vuotiailla) henkilöillä samaa luokkaa kuin nuoremmillakin.

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli noin 30 ml/min, risedronaattinatriumin munuaispuhdistuma oli noin 70 % pienempi kuin henkilöillä, joiden munuaistoiminta oli normaali.

ASAn/NSAID-lääkkeiden käyttäjät

ASAn tai NSAID-lääkkeiden säännöllisillä käyttäjillä (vähintään 3 päivänä viikossa käytävillä) esiintyi yläruoansulatuskanavan häiritseviä vaikutuksia suurin piirtein yhtä usein niin risedronaattinatrium- kuin verrokiryhmässäkin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotalla ja koiralla tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin, että risedronaattinatriumilla oli annosriippuvainen maksatoksinen vaikutus, joka ilmeni lähinnä maksaentsyymiarvojen suurenemisena ja histologisina muutoksina rotalla. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta. Rotalla ja koiralla esiintyi kivistoksisuutta altistuksilla, joiden katsottiin ylittävän ihmisen terapeuttisen altistuksen. Jyrsijöillä havaittiin useasti annosriippuvaista ylähengitystieärsytystä. Samanlaisia vaikutuksia on havaittu muitakin bisfosfonaatteja käytettäessä. Pitkäkestoisemmissa tutkimuksissa jyrsijöillä havaittiin myös alahengitysteihin kohdistuvia vaikutuksia, joiden kliininen merkitys on kuitenkin epäselvä. Lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joiden altistukset olivat lähellä kliinistä altistusta, risedronaattinatriumia saaneiden rottien sikiöillä havaittiin rintalastan ja/tai kallon luutumisen muutoksia. Synnyttäneillä naarailta havaittiin hypokalsemiaa ja kuolleisuuden suurenemista. Teratogeenisuudesta ei saatu näyttöä 3,2 mg/kg vuorokausiannoksilla rotalla eikä 10 mg/kg vuorokausiannoksilla kanilla. Saatavilla olevat tiedot koskevat kuitenkin vain pientä kanimäärää. Emoon kohdistuva toksisuus esti suurempien annosten tutkimisen. Geenitoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksissa ei havaittu mitään erityistä riskiä ihmiselle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Krospovidoni

Laktoosimonohydraatti

Magnesiumstearaatti

Mikrokiteinen selluloosa

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Makrogoli 400

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Säilyvyys avaamisen jälkeen:

Purkki: 6 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu Alu/PVC-läpipainopakkauksiin tai HDPE-purkkiin, jossa on HDPE-korkki, jotka ovat pahvikotelossa.

Pakkauskoot:

Läpipainopakkaus: 1, 2, 4, 10, 12, 16, 28, 84 kalvopäällysteistä tablettia.

Purkki: 1, 2, 4, 10, 12, 16, 28, 84 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S

Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

24293

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.08.2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.09.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.07.2021

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Risedronat Sandoz 35 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 35 mg risedronatnatrium, motsvarande 32,5 mg risedronsyra.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 120,0 mg laktosmonohydrat (motsvarande 114,0 mg laktos).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Oval, bikonvex, orange tablett med märkningen "35" på den ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av postmenopausal osteoporos, för att minska risken för vertebrala frakturer.

Behandling av etablerad postmenopausal osteoporos, för att minska risken för höftfrakturer (se avsnitt 5.1).

Behandling av osteoporos hos män med hög risk för frakturer (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Den optimala behandlingstiden med bisfosfonater mot osteoporos är inte fastställd. Behovet av fortsatt risedronatnatrium behandling bör utvärderas kontinuerligt baserat på en individuell nytta-risk bedömning för varje patient, i synnerhet efter en behandlingstid på 5 år eller mer.

Dosering

Rekommenderad dos för vuxna är en tablett om 35 mg oralt en gång i veckan. Tabletten ska intas samma veckodag varje vecka.

Administreringsätt

Absorptionen av risedronatnatrium påverkas av föda och för att tillförsäkra en tillräcklig absorption skall patienten inta Risedronat Sandoz 35 mg:

- Före frukost: Minst 30 minuter före dagens första måltid, andra läkemedel eller dryck (utom vanligt vatten).

Vid missad dos ska patienter instrueras att en tablett Risedronat Sandoz 35 mg ska tas den dag då misstaget uppdagas. Patienten ska sedan återgå till att ta en tablett i veckan på den veckodag som tablett normalt intas på. Två tabletter ska inte tas på samma dag.

Tabletten skall sväljas hel och inte sugas eller tuggas på. För att underlätta transporten av tablett till magsäcken skall Risedronat Sandoz 35 mg intas i upprätt läge med ett glas vanligt vatten (> 120 ml). Patienten skall ej lägga sig ned förrän tidigast 30 minuter efter det att tablett intagits (se avsnitt 4.4).

Tillägg av kalcium och vitamin D bör övervägas om kostintaget är otillräckligt.

Äldre patienter

Ingen dosanpassning krävs (se avsnitt 5.2).

Det har också visats hos postmenopausal population från 75 års ålder och uppåt.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion. Användningen av risedronatnatrium är kontraindicerad hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance lägre än 30 ml/minut) (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts för att utvärdera säkerhet eller effekt för risedronatnatrium i denna grupp. Eftersom risedronatnatrium inte bryts ned i levern behöver doseringen sannolikt inte justeras hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrik population

Risedronatnatrium rekommenderas inte för användning hos barn under 18 år på grund av otillräckliga data gällande säkerhet och effekt (se även avsnitt 5.1)

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Hypokalcemi (se avsnitt 4.4).
- Graviditet och amning.
- Allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

4.4 Varningar och försiktighet

Mat, dryck (förutom vanligt vatten) och läkemedel som innehåller polyvalenta katjoner (såsom kalcium, magnesium, järn och aluminium) stör absorptionen av bisfosfonater och skall ej intas samtidigt som natriumrisedronat (se avsnitt 4.5). För att nå den avsedda effekten är strikt följsamhet till doseringsrekommendationerna nödvändig (se avsnitt 4.2).

Effekten av bisfosfonater vid behandling av osteoporos är relaterad till förekomsten av låg bentäthet och/eller tidigare fraktur.

Enbart hög ålder eller kliniska riskfaktorer för fraktur är inte tillräckliga skäl att påbörja behandling av osteoporos med hjälp av en bisfosfonat.

Det finns begränsade data som stödjer effekten av bisfosfonater inklusive risedronatnatrium hos mycket gamla patienter (> 80 år), se avsnitt 5.1.

Bisfosfonater har associerats med esofagit, gastrit och sår i matstrupen, magsäcken och tolvfingertarmen. Därför bör försiktighet iakttas:

- hos patienter som har anamnes på besvär från matstrupen som förlänger övergången eller tömningstiden i matstrupen, t ex striktur eller akalasi
- hos patienter som inte kan stanna i upprätt ställning i åtminstone 30 minuter efter att ha tagit tablett
- om risedronatnatrium ges till patienter som har eller nyligen har haft problem från esofagus eller övre gastrointestinkanalen (inklusive diagnostiserad Barretts esofagus).

Förskrivare skall understryka vikten av att vara uppmärksam på doseringsinstruktionerna för dessa patienter samt uppmana dem att vara vaksamma på alla tecken och symtom på esofagal reaktion. Patienterna bör instrueras att söka medicinsk hjälp i tid om de utvecklar symtom på esofagal irritation så som dysfagi, sväljsmärter, retrosternala smärter eller ny/förrädd halsbränna.

Hypokalcemi skall behandlas innan terapi med risedronatnatrium påbörjas. Behandling av andra rubbningar i skelett och mineralmetabolism (d.v.s. funktionsrubbning på bisköldkörteln, D-hypovitaminos) kan påbörjas samtidigt som terapi med risedronatnatrium inleds.

Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller ljumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen. Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats. Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-risk-bedömning. Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller ljumske och varje patient med sådana symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken som vanligtvis sätts i samband med tandutdragning och/eller lokal infektion (inklusive osteomyelit) har rapporterats hos cancerpatienter som fått läkemedelsbehandling med bisfosfonater, främst givet intravenöst. Många av patienterna hade också fått behandling med cytostatika och kortikosteroider. Osteonekros i käken har också rapporterats hos patienter med osteoporos som fått orala bisfosfonater.

Tandundersökning med lämplig förebyggande tandvård bör övervägas innan behandling med bisfosfonater påbörjas hos patienter med samtidiga riskfaktorer (t ex cancer, cytostatikabehandling, strålbehandling, kortikosteroider, dålig munhygien).

Under behandlingen bör dessa patienter om möjligt undvika invasiv tandvård. För patienter som utvecklar osteonekros i käken under bisfosfonatbehandling, kan oralkirurgi förvärra tillståndet. För patienter som behöver genomgå tandingrepp, finns inga tillgängliga data som ger stöd för att utsättning av bisfosfonat skulle minska risken för osteonekros i käken.

Den behandlande läkarens kliniska bedömning bör ge underlag för en behandlingsstrategi för varje enskild patient baserad på en individuell risk-nyttabedömning.

Osteonekros i den yttre hörselgången

Osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid användning av bisfosfonater, främst i samband med långvarig terapi. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i den yttre hörselgången är bland annat steroidanvändning och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i den yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får bisfosfonater och som uppvisar öronsymtom såsom kroniska öroninfektioner.

Risedronat Sandoz innehåller laktos och natrium

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier har utförts, men inga kliniskt relevanta interaktioner med andra läkemedel upptäcktes under de kliniska studierna. I risedronatnatrium fas III studier med daglig dosering vid osteoporos, rapporterades användning av acetylsalicylsyra eller NSAID hos 33% respektive 45% av patienterna.

I fas III studien för dosering en gång i veckan på postmenopausala kvinnor, rapporterades användning av acetylsalicylsyra eller NSAID hos 57% respektive 40% av patienterna. Bland regelbundna användare av acetylsalicylsyra eller NSAID (3 eller fler dagar per vecka) var incidensen av övre gastrointestinala biverkningar hos patienter behandlade med risedronatnatrium liknande den hos kontrollpatienterna.

Om det anses lämpligt kan risedronatnatrium användas tillsammans med östrogentillskott (gäller endast för kvinnor).

Samtidigt intag av läkemedel innehållande polyvalenta katjoner (t ex kalcium, magnesium, järn och aluminium) stör upptaget av risedronatnatrium (se avsnitt 4.4).

Risedronatnatrium metaboliseras ej systemiskt, inducerar ej cytokrom P450 enzymer och har låg proteinbindning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med risedronatnatrium saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Djurstudier tyder på att små mängder risedronatnatrium passerar över i bröstmjölk.

Risedronatnatrium skall inte användas under graviditet eller av ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Risedronatnatrium har studerats i kliniska fas III-studier med över 15 000 patienter. Huvuddelen av biverkningarna i de kliniska studierna var milda till måttliga i allvarlighetsgrad och krävde inte att behandlingen avslutades.

Biverkningar har rapporterats från fas III-studier på postmenopausala kvinnor med osteoporos, vilka behandlats med risedronatnatrium 5 mg dagligen (n=5020) eller placebo (n=5048) i upp till 36 månader. Nedanstående biverkningar har möjligt eller troligt samband med risedronatnatriumbehandlingen. Följande frekvenskategorier används (inom parentes anges incidensen i risedronatnatriumgruppen jämfört med placebogruppen):

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk (1,8 % mot 1,4 %)

Ögon

Mindre vanliga: irit*

Magtarmkanalen

Vanliga: förstoppning (5,0 % mot 4,8 %), dyspepsi (4,5 % mot 4,1 %), illamående (4,3 % mot 4,0 %), buksmärtor (3,5 % mot 3,3 %), diarré (3,0 % mot 2,7 %)

Mindre vanliga: gastrit (0,9 % mot 0,7 %), esofagit (0,9 % mot 0,9 %), dysfagi (0,4 % mot 0,2 %), duodenit (0,2 % mot 0,1 %), esofagussår (0,2 % mot 0,2 %)

Sällsynta: glossit ($< 0,1$ % mot 0,1 %), esofagusstriktur ($< 0,1$ % mot 0,0 %)

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: muskuloskeletal smärta (2,1 % mot 1,9 %)

Undersökningar:

Sällsynta: abnorma leverfunktionstester*

Laboratorievärden

Tidig, övergående, asymptomatisk och lindrig minskning av serumkalcium och fosfatnivåer har observerats hos vissa patienter.

* Ej relevant incidens från fas III-studier på osteoporospatienter; frekvensen baserar sig på biverkningar/laboratorieresultat/fynd vid återexponering från tidigare kliniska studier.

I en ettårig, dubbelblind, multicenterstudie jämförande risedronatnatrium 5 mg dagligen (n=480) och risedronatnatrium 35 mg en gång i veckan (n=485) hos postmenopausala kvinnor med osteoporos, var de allmänna säkerhets- och tolerabilitetsprofilerna likartade. Därutöver har följande biverkningar med möjligt eller troligt samband enligt prövare rapporterats (incidens högre i risedronatnatrium 35 mg gruppen än i risedronatnatrium 5 mg gruppen): gastrointestinala problem (1,6 % mot 1,0 %) och smärta (1,2 % mot 0,8 %).

I en två-årig studie på män med osteoporos var övergripande säkerhet och tolerabilitet likartad mellan behandlad grupp och placebogrupp. Biverkningarna var överensstämmande med de som tidigare observerats hos kvinnor.

Därutöver har följande biverkningar rapporterats efter godkännande för försäljning (frekvens okänd):

Immunsystemet

Anafylaktiska reaktioner

Ögon

Irit, uveit

Lever och gallvägar

Allvarliga leversjukdomar. I de flesta rapporterade fall var patienterna behandlade även med andra produkter kända för att orsaka leversjukdomar.

Hud och subkutan vävnad

Överkänslighets- och hudreaktioner, inklusive angioödem, generaliserat utslag, urtikaria och bullösa hudreaktioner, varav vissa allvarliga inklusive enstaka fall av Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys och leukocytoklastisk vaskulit.
Håravfall.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Osteonekros i käken

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer (bisfosfonat klassbiverkning) (frekvens: sällsynta).

Osteonekros i den yttre hörselgången (bisfosfonat klassbiverkning) (frekvens: mycket sällsynta).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Ingen specifik information finns tillgänglig avseende behandling av överdosering med risedronatnatrium.

Minskning av serumkalcium kan förväntas efter betydande överdosering. Tecken och symptom på hypokalcemi kan också förekomma hos vissa av dessa patienter.

Mjölk eller antacida innehållande magnesium, kalcium eller aluminium skall ges för att binda risedronat och minska absorptionen av risedronatnatrium. I fall av betydande överdosering kan magsköljning övervägas för att avlägsna icke absorberat risedronat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Bisfosfonater
ATC-kod: M05BA07

Risedronatnatrium är en pyridinyl bisfosfonat som binds till hydroxyapatit i skelettet och hämmar osteoklastförmedlad benresorption. Benomsättningen sänks, medan osteoblastaktivitet och benmineralisering bibehålls. Vid prekliniska studier uppvisade risedronatnatrium kraftig antiosteoklast och anti-resorptiv aktivitet och ökade dosberoende benmassa och biomekanisk skeletthållfasthet. Aktiviteten av risedronatnatrium bekräftades genom mätning av biokemiska markörer för benomsättning vid farmakodynamiska och kliniska studier. I studier på postmenopausala kvinnor observerades minskningar i biokemiska markörer för benomsättning inom 1 månad och var maximala inom 3–6 månader.

Minskningar i biokemiska markörer var likartade för risedronatnatrium 35 mg en gång i veckan och risedronatnatrium 5 mg dagligen efter 12 månaders behandling.

I en studie på män med osteoporos observerades minskningar i biokemiska markörer för benomsättning vid första tidpunkt efter 3 månader och med fortsatt observation vid 24 månader.

Behandling av postmenopausal osteoporos

Ett antal riskfaktorer såsom låg benmassa, låg benmineraldensitet, tidig menopaus, rökning samt osteoporos i släkten associeras med postmenopausal osteoporos. Den kliniska konsekvensen av osteoporos är frakturer. Risken för frakturer ökar med antalet riskfaktorer.

Baserat på BMD i ländrygg visade risedronatnatrium 35 mg en gång i veckan (n=485) terapeutiskt ekvivalens med risedronatnatrium 5 mg dagligen (n=480) i en ettårig, dubbelblind, multicenterstudie av postmenopausala kvinnor med osteoporos.

Det kliniska programmet för risedronatnatrium en gång dagligen studerade effekten av risedronatnatrium vid risk för höft- och kotfrakturer och innefattade postmenopausala kvinnor studerade tidigt och sent efter menopaus, med eller utan fraktur. Dagliga doser på 2,5 mg och 5 mg studerades och alla grupper, inklusive kontrollgrupperna, fick kalcium och vitamin D (om nivåerna var låga vid studiestart). Den absoluta och relativa risken för nya höft- och kotfrakturer uppskattades genom användning av "tid-till-första-fraktur"-analys.

- Två placebokontrollerade studier (n=3 661) omfattade postmenopausala kvinnor under 85 års ålder med kotfrakturer vid studiestart. Risedronatnatrium 5 mg per dag givet under 3 år minskade risken för nya kotfrakturer jämfört med kontrollgruppen. Hos kvinnor med åtminstone två eller en kotfraktur, var den relativa riskreduktionen 49 % respektive 41 % (incidensen av nya kotfrakturer med risedronatnatrium var 18,1 % och 11,3 %, med placebo 29,0 % och 16,3 %). Behandlingseffekten var synlig redan i slutet av det första behandlingsåret. Effekt visades också hos kvinnor med multipla frakturer vid studiestart. Risedronatnatrium 5 mg dagligen minskade också årlig längdminskning jämfört med kontrollgruppen.
- Ytterligare två placebokontrollerade studier omfattade postmenopausala kvinnor över 70 år med eller utan kotfrakturer vid studiestart. Kvinnor 70–79 år med lårbenshals BMD T-score <-3 SD (-2,5 SD med NHANES III) och åtminstone en ytterligare riskfaktor inkluderades. Kvinnor ≥ 80 år kunde inkluderas i den mån de hade åtminstone en icke skelettbunden riskfaktor för höftfraktur eller låg bentäthet vid lårbenshalsen. Statistisk signifikans för effekten av risedronat jämfört med placebo nåddes endast då de två behandlingsgrupperna 2,5 mg och 5 mg poolades. Följande resultat är endast baserade på en *a-posteriori* analys av undergrupper definierade genom klinisk praxis och aktuella definitioner av osteoporos:
 - I undergruppen med patienter med lårbenshals BMD T-score ≤ -2,5 SD (NHANES III) och åtminstone en kotfraktur vid studiestart minskade risedronatnatrium givet under 3 år risken för

höftfrakturer med 46 % jämfört med kontrollgruppen (incidensen av höftfrakturer i kombinerade risedronatnatrium 2,5 och 5 mg grupper var 3,8 % och 7,4 % för placebo.

- Data visar att ett mer begränsat skydd än detta kan ses hos äldre (≥ 80 år). Detta kan bero på att betydelsen av icke skelettbundna faktorer för höftfrakturer ökar med åldern.

I dessa studier visade data analyserade som ett sekundärt effektmått (endpoint) en minskning av risken för nya kotfrakturer hos patienter med låg lårbenshals BMD utan kotfraktur och hos patienter med låg lårbenshals BMD med eller utan kotfraktur.

- Risedronatnatrium 5 mg per dag givet under 3 år ökade bentätheten (BMD) i ländrygg, lårbenshals, trokanter och handled och bentätheten av mittdiafyradius bibehölls jämfört med kontrollgruppen.
- Efter 3 år med behandling med risedronatnatrium 5 mg dagligen gjordes en ettårsuppföljning utan behandling. Denna visade en snabb tillbakagång av den hämmande effekten av risedronatnatrium på benomsättningshastigheten.
- Benbiopsiprover från postmenopausala kvinnor som behandlats med risedronatnatrium 5 mg per dag i 2 till 3 år visade en förväntad, måttlig minskning av benomsättning. Ben som bildades under behandlingen med risedronatnatrium hade normal lamellstruktur och benmineralisering. Dessa data tillsammans med en minskning av incidensen av osteoporosrelaterade kotfrakturer hos kvinnor med osteoporos tycks inte visa någon skadlig effekt på benkvaliteten.
- Endoskopiska fynd från ett antal patienter med ett antal måttliga till allvarliga gastrointestinala besvär i både risedronatnatrium och kontrollgruppen gav inga bevis för behandlingsrelaterade ulcerationer i ventrikel, duodenum eller esofagus i någon av grupperna även om duodenit var en mindre sällsynt observation i risedronatnatrium-gruppen.

Behandling av osteoporos hos män

Risedronatnatrium 35 mg en gång i veckan visade effekt hos män med osteoporos (åldersintervall 36 till 84 år) i en två-årig, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 284 patienter (risedronatnatrium 35 mg n=191). Alla patienter fick tillägg av kalcium och vitamin D.

Ökningar av BMD observerades så tidigt som 6 månader efter behandlingsstart med risedronatnatrium.

Risedronatnatrium 35 mg en gång i veckan gav ökning av BMD i ländrygg, lårbenshals, trokanter och höft jämfört med placebo efter 2 års behandling. Effekt mot frakturer undersöktes inte i denna studie.

Effekten på ben (ökning BMD och minskning BTM) av risedronatnatrium är likartad hos män och kvinnor.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt hos risedronatnatrium har undersökts i en treårig studie (en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad, multicenter studie med parallella grupper under ett år och sedan två års uppföljning som en öppen studie) hos pediatrika patienter i åldern 4-16 år med mild till moderat osteogenesis imperfecta. I denna studie fick patienter som vägde 10–30 kg, 2,5 mg risedronat dagligen och patienter som vägde mer än 30 kg fick 5 mg risedronat dagligen.

Efter att den ettåriga randomiserade, dubbelblindade, placebokontrollerade fasen avslutats påvisades en statistiskt signifikant ökning av BMD i ländrygg hos risedronatgruppen jämfört med placebogruppen. Emellertid fann man ett ökat antal patienter med minst en ny morfometrisk (identifierad med röntgen) kotfraktur i risedronatgruppen jämfört med placebogruppen. Under den ettåriga dubbelblindade fasen var andelen patienter som rapporterade en klinisk fraktur 30,9 % i risedronatgruppen och 49,0 % i placebogruppen.

I den öppna fasen av studien då alla patienter fick risedronat (månad 12-36) rapporterades kliniska frakturer hos 65,3 % av patienterna som initialt hade randomiserats till placebogrupper och 52,9 % av patienterna som initialt hade randomiserats till risedronatgruppen. Totalt sett stödjer resultaten inte användningen av risedronatnatrium hos pediatrika patienter med mild till moderat osteogenesis imperfecta.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen efter en oral dos är relativt snabb (t_{max} ~1 timme) och är oberoende av dos i det område som studerades (singeldosstudie, 2,5 till 30 mg; multipla dosstudier, 2,5 till 5 mg dagligen och upp till 50 mg doserat en gång i veckan). Medelvärdet för oral biotillgänglighet för tabletten är 0,63 % och minskar då risedronatnatrium administreras tillsammans med föda. Biotillgängligheten var liknande hos män och kvinnor.

Distribution

Medelvärdet för distributionsvolymen vid steady state är 6,3 l/kg hos människor. Plasmaproteinbindningen är ca 24 %.

Metabolism

Det finns inga bevis för att risedronatnatrium metaboliseras systemiskt.

Eliminering

Ungefär hälften av den absorberade dosen utsöndras i urinen inom 24 timmar och 85 % av en intravenös dos återfinns i urinen efter 28 dagar. Medelvärdet för njurclearance är 105 ml/minut och medelvärdet för totalclearance är 122 ml/minut, där skillnaden förmodligen kan tillskrivas clearance beroende på upptag i skelettet. Njurclearance är inte beroende av koncentrationen och det finns ett linjärt samband mellan njurclearance och kreatininclearance. Icke absorberat risedronatnatrium elimineras oförändrat i avföringen. Efter oral administrering uppvisar koncentration-tids profilen tre eliminationsfaser med en slutlig halveringstid på 480 timmar.

Särskilda riskgrupper

Äldre patienter

Ingen dosanpassning krävs eftersom biotillgänglighet, distribution och elimination var liknande hos äldre (>60 år) jämfört med yngre personer.

Nedsatt njurfunktion

Jämfört med personer med normal njurfunktion minskade njurclearancen av risedronatnatrium med cirka 70 % hos patienter med en kreatininclearance på cirka 30 ml/min.

Acetylsalicylsyra/NSAID-användare

Bland regelbundna användare av acetylsalicylsyra eller NSAID (3 eller fler dagar per vecka) var incidensen av övre gastrointestinala biverkningar hos patienter behandlade med risedronatnatrium liknande den hos kontrollpatienterna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologiska studier i råtta och hund sågs dosberoende levertoxiska effekter av risedronatnatrium, i första hand som enzymstegringar med histologiska förändringar hos råtta. Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd. Testistoxicitet förekom hos råtta och hund vid betydligt högre exponering än terapeutisk exponering hos människa. Dosrelaterad incidens av övre luftvägsirritation observerades ofta hos gnagare. Liknande effekter har setts med andra bisfosfonater. Effekter på de nedre luftvägarna observerades även på långtidsstudier på gnagare.

Den kliniska betydelsen av detta är oklar. I reproduktionstoxikologiska studier vid exponeringar nära klinisk exponering sågs ossifikationsförändringar i sternum och/eller skallen hos foster från behandlade råttor samt hypokalcemi och dödsfall hos dräktiga honor som tilläts föda. Det fanns inga bevis för teratogenes vid 3,2 mg/kg/dag hos råttor och 10 mg/kg/dag hos kanin, dock var data tillgängliga endast på ett mindre antal kaniner. Maternell toxicitet förhindrade studie av högre doser. Studier avseende genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Krosprovidon

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Mikrokristallin cellulosa

Filmdragering

Hypromellos

Makrogol 400

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Hållbarhet efter första öppnandet:

Burkar: 6 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De filmdragerade tablettorna är förpackade i Alu/PVC-blister eller HDPE-burkar med HDPE-lock och insatta i en kartong.

Förpackningsstorlekar:

Blister: 1, 2, 4, 10, 12, 16, 28, 84 filmdragerade tabletter.

Burkar: 1, 2, 4, 10, 12, 16, 28, 84 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24293

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.08.2009
Datum för den senaste förnyelsen: 16.09.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

08.07.2021