

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Optinate Septimum 35 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 35 mg risedronaattinatriumia, mikä vastaa 32,5 mg:aa risedronihappoa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 126,0 mg laktoosimonohydraattia, mikä vastaa 119,7 mg:aa laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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 (≥ 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 määritelty. 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-pohjukaisuuhaavaumiin. 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 ylemmän ruoansulatuskanavan vaivoja (mukaan lukien potilaat, joilla tiedetään olevan Barrettin ruokatorvi).

Lääkettä määrätessä 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, närästyistä 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 bisfosfonaattihoitoa, on raportoitu leukaluun osteonekroosia, joka on yleensä liittynyt hampaanpoistoon 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 bisfosfonaatteja suun kautta.

Ennen bisfosfonaattihoidon 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 bisfosfonaattihoidon aikana, tila voi pahentua hammaskirurgian seurauksena. Ei tiedetä, vähentääkö bisfosfonaattihoidon keskeyttäminen leukaluun osteonekroosin riskiä potilailta, jotka tarvitsevat hammastoimenpiteitä. Hoitavan lääkärin kliinisen arvon perusteella tehdään kullekin potilaalle hoitosuunnitelma perustuen henkilökohtaiseen haitta/hyöty-arviointiin.

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.

Epätavalliset reisiluun murtumat

Epätavallisia subtrokanterisia ja diafyseaalisia reisiluun murtumia on raportoitu bisfosfonaattihoidon yhteydessä, ensisijaisesti niillä potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaista bisfosfonaattihoitoa osteoporoosiin. Tällaisia poikittaisia 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 bisfosfonaattihoitoa 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 arvon ajaksi, ja keskeyttämispäätöksen on perustuttava yksilölliseen riski-hyötysuhteen arviointiin.

Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan kaikista mahdollisista bisfosfonaattihoidon aikana ilmenevistä reisi-, lonkka- tai nivuskivuista, ja tällaisista oireista kertovat potilaat on tutkittava mahdollisen reisiluun epätavallisen 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 metaboloidu 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. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (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 lievästä 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 haittatapahtuma-/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 haittatapahtumat (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. Haittatapahtumat olivat yhdenmukaisia naisilla aiemmin havaittujen kanssa.

Laboratoriolöydökset

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

Seuraavia haittavaikutuksia 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 luokkahaittavaikutus).

Hyvin harvinainen: Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

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 antasideja, 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 hydroksiapatiitiin 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 aktiviteettia, 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 tehdyssä tutkimuksessa 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.

- Kahteenplasebokontrolloituun 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.
- Kahteenmuuhun 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 määriteltty kliinisen 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 päätetapahtumana 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 aineenvaihdunnan suppression palautuminen.
- Luubiopsianäytteet postmenopausaalisilta naisilta, joita hoidettiin risedronaattinatriumilla 5 mg/vrk 2–3 vuoden ajan, osoittivat odotetusti luun aineenvaihdunnan 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 esofageaalisista 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 keskivaikkea synnyynnäistä luutumisvajautta (osteogenesis imperfecta). 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 keskivaikkea synnyynnäistä luutumisvajautta sairastaville pediatrisille potilaille.

5.2 Farmakokinetiikka

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

Ääkkäät potilaat

Annoksen muuttamista ei tarvita.

Asetyylisalisyylihapon/steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttäjät
Säännöllisesti asetyylisalisyylihappoa tai steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä (NSAID) käyttävillä (vähintään kolmena päivänä viikossa) ylempään 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 terapeutista altistusta suurempi. Annoksesta riippuvaa ylähengitysteiden ärsytystä havaittiin usein jyrsijöillä. Samanlaisia vaikutuksia on todettu muillakin bisfosfonaateilla. Myös alempiin hengitysteihin kohdistuvia vaikutuksia havaittiin pitkäaikaistutkimuksissa jyrsijöillä, mutta näiden kliininen merkitys on epäselvä.

Lisääntymistoksikologisissa 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
selluloosa, mikrokiteinen
krospovidoni 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

Theramex Ireland Limited
Kilmore House
Park Lane, Spencer Dock
Dublin 1, D01 YE64
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

17654

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.3.2003
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.7.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.6.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Optinate Septimum 35 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerade tablett innehåller 126,0 mg laktosmonohydrat (ekvivalent med 119,7 mg laktos).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Oval, ljusorange 11,7 x 5,8 mm filmdragerad tablett med RSN på en sida och 35 mg på den andra.

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

Dosering

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

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter

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

Det har också visats hos postmenopausal population med mycket hög ålder från 75 år 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).

Pediatrik population

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

Administreringssätt

Absorptionen av risedronatnatrium påverkas av föda, så för att försäkra en tillräcklig absorption ska patienten därför inta Optinate Septimum 35 mg:

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

Vid fall av missad dos ska patienter instrueras att en tablett Optinate Septimum 35 mg på den dag då misstaget upptäcks. Patienten ska sedan återgå till att ta en tablett i veckan på den veckodag som tabletten normalt intas på. Två tabletter får inte tas på samma dag.

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

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

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

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 ska ej intas samtidigt som Optinate Septimum 35 mg (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 konstaterad 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 endast begränsade data som gällande effekten av bisfosfonater, inklusive risedronat, hos personer med mycket hög ålder (> 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 tabletten.
- om risedronat ges till patienter som har eller som nyligen har haft esofageala problem eller besvär som rör den övre gastrointestinalkanalen (inklusive konstaterad Barretts esofagus).

Förskrivare ska understryka vikten av att följa 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/förvärrad halsbränna.

Hypokalcemi ska behandlas innan terapi med Optinate Septimum 35 mg påbörjas. Behandling av andra

rubbnings i skelett och mineralmetabolism (såsom funktionsrubbing i bisköldkörteln, D-hypovitaminos) kan påbörjas samtidigt då en terapi med Optinate Septimum 35 mg inleds.

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. Man känner inte till om en utsättning av bisfosfonatbehandlingen skulle minska risken för osteonekros i käken hos patienter som behöver genomgå något tandingrepp. Den behandlande läkarens kliniska bedömning bör ge underlag för en behandlingsstrategi för varje enskild patient baserad på en individuell risk-nyttabedömning.

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

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 i allmänhet efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller ljumske. Ofta påminner frakturerna till en början röntgenologiskt om stressfrakturer, innan de sedan under en period på veckor till månader utvecklas till kompletta femurfrakturer. Frakturerna kan vara bilaterala, och därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskaftet. En fördröjd 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 all eventuell smärta i lår, höft eller ljumske och varje patient med sådana symtom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

Detta läkemedel innehåller laktos. 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.

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 inte cytokrom P450-enzymerna och har låg

protein-bindning.

I fas III-osteoporosstudier med dosering av risedronatnatrium en gång dagligen rapporterades användning av acetylsalicylsyra eller NSAID hos 33 % respektive 45 % av patienterna. I fas III-studier med dosering en gång i veckan hos postmenopausala kvinnor rapporterades användning av acetylsalicylsyra eller NSAID hos 57 % respektive 40 % av patienterna. Bland regelbundna användare av acetylsalicylsyra eller NSAID (minst tre 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).

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 skulle utsöndras i bröstmjolk.

Risedronatnatrium ska inte användas under graviditet eller av ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Optinate Septimum har 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 i allmänhet inte avbrott av behandlingen.

Biverkningar som ansetts möjligen eller troligen förknippade med risedronatnatrium och som rapporterats i fas III-studier på postmenopausala kvinnor med osteoporos, vilka behandlades med risedronatnatrium 5 mg dagligen (n = 5 020) eller med placebo (n = 5 048) i upp till 36 månader, presenteras nedan grupperade enligt följande frekvenskategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Inom parentes anges incidensen i risedronatnatriumgruppen jämfört med placebogruppen.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanlig: huvudvärk (1,8 % mot 1,4 %)

Ögon

Mindre vanlig: irit*

Magtarmkanalen

Vanlig: 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 vanlig: 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

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

Utredningar

Sällsynt: avvikande resultat på leverfunktionstester*

* Ingen signifikant incidens i fas III-studier på osteoporospatienter; frekvensen baserar sig på laboratoriefynd, erfarenhet från upprepad exponering och biverkningsobservationer från tidigare kliniska studier.

I en ettårig, dubbelblind, multicenterstudie jämförande risedronatnatrium 5 mg en gång 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 risedronat 35 mg-gruppen än i risedronatnatrium 5 mg-gruppen): gastrointestinala störningar (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 placebo-grupp. Biverkningarna var överensstämmande med de som tidigare observerats hos kvinnor.

Laboratoriefynd

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

Följande biverkningar har rapporterats i samband med användning efter marknadsintroduktion (frekvens okänd):

Ögon

Irit, uveit.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Osteonekros i käken.

Sjukdomar i 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, toxisk epidermal nekrolys och leukocytoklastisk vaskulit.

Håravfall.

Immunsystemsjukdomar

Anafylaktiska reaktioner.

Lever och gallvägar

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

Efter marknadsintroduktion har följande biverkningar rapporterats:

Sällsynt: Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer (klassbiverkning för bisfosfonater).

Mycket sällsynta: Osteonekros i den yttre hörselgången (klassbiverkning för bisfosfonater).

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 symtom på hypokalcemi kan också förekomma hos vissa av dessa patienter.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:
Bisfosfonater ATC-kod: M05BA07

Verkningsmekanism

Risedronatnatrium är en pyridinylbisfosfonat som binds till hydroxiapatit i skelettet och hämmar osteoklastförmedlad benresorption. Benomsättningen sänks, medan osteoblastaktivitet och benmineralisering bibehålls.

Farmakodynamisk effekt

Vid prekliniska studier uppvisade risedronatnatrium kraftig antiosteoklast och anti-resorptiv aktivitet och ökade dosberoende benmassa och biomekanisk skeletthållfasthet. Effekten hos risedronatnatrium bekräftades genom mätning av biokemiska markörer för benomsättning i samband med farmakodynamiska och kliniska studier. I studier på postmenopausala kvinnor observerades minskningar i biokemiska markörer för benomsättning inom 1 månad, och de var maximala inom 3 - 6 månader. Minskningarna i de biokemiska markörerna var likartade för Optinate Septimum 35 mg en gång i veckan och Optinate 5 mg en gång dagligen efter 12 månaders behandling.

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

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling av postmenopausal osteoporos

Ett antal riskfaktorer såsom minskad benmassa, sänkt 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 ländryggen visade Optinate Septimum 35 mg en gång per vecka (n = 485) terapeutisk ekvivalens med Optinate 5 mg en gång dagligen (n = 480) i en ettårig, dubbelblind, multicenterstudie hos 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 kotfrakturer, var den relativa riskreduktionen 49 %, och hos kvinnor med en kotfraktur 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. Nyttan visades också hos kvinnor med multipla frakturer vid studiestart. Risedronatnatrium 5 mg dagligen minskade också den årliga längdminskningen jämfört med kontrollgruppen.

- Ytterligare två placebokontrollerade studier omfattade postmenopausala kvinnor över 70 år med eller utan kotfrakturer vid studiestart. Kvinnor i åldern 70 - 79 år med lårbenshals BMD T-score < 3 SD (-2,5 SD med NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey)) och åtminstone en ytterligare riskfaktor inkluderades. Kvinnor med en ålder av minst 80 år kunde inkluderas i den mån de hade åtminstone en icke skelettbounden riskfaktor för höftfraktur eller minskad bentäthet vid lårbenshalsen. Statistisk signifikans för effekten av risedronatnatrium 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 $\leq -2,5$ SD (NHANES III) och åtminstone en kotfraktur vid studiebehandlingsstart minskade risedronatnatrium givet under 3 år risken för höftfrakturer med 46 % jämfört med kontrollgruppen (incidensen av höftfrakturer i kombinerade risedronatnatrium 2,5 mg och 5 mg grupperna var 3,8 % medan incidensen för placebo var 7,4 %).
 - Dessa data visar att skyddseffekten hos patienter med avsevärt hög ålder (80 år eller mer) kan vara mer begränsad. Detta kan också bero på att betydelsen av icke-skelettbounda 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 minskad lårbenshals-BMD utan kotfrakturer och hos patienter med minskad 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 mittdiafysradius 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 benomsättningen. 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 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.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt hos risedronatnatrium har undersökts i en treårig studie (en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenterstudie 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, dubbelblinda, 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 dubbelblinda 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 (månaderna 12 - 36) rapporterades kliniska frakturer hos 65,3 % av patienterna som initialt hade randomiserats till placebogruppen 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 uppgifter

Absorption

Absorptionen efter en oral dos är relativt snabb ($t_{\max} \sim 1$ timme) och är oberoende av dos inom 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 tablettens är 0,63 % och den minskar då risedronatnatrium administreras tillsammans med föda. Biotillgängligheten var likartad 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 skulle 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 terminal halveringstid på 480 timmar.

Särskilda riskgrupper

Äldre patienter

Ingen dosjustering är nödvändig.

Användare av acetylsalicylsyra/NSAID

Bland regelbundna användare av acetylsalicylsyra eller NSAID (minst tre dagar per vecka) var incidensen av övre gastrointestinala biverkningar hos patienter behandlade med risedronatnatrium liknande den hos kontrollpatienterna (se avsnitt 4.5).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologiska studier på 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 vid 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 teratogenicitet 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:

laktosmonohydrat,
mikrokristallin cellulosa
krospovidon A
magnesiumstearat.

Filmdragering:

gul järnoxid (E 172)
röd järnoxid (E 172)
hypromellos
makrogol
hydroxipropylcellulosa
kolloidal vattenfri kiseldioxid
titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bliстер av klar PVC/aluminiumfolie i kartong.

Tablettantal: 1, 2, 4, 10, 12 eller 16.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Theramex Ireland
Limited Kilmore
House
Park Lane, Spencer
Dock Dublin 1, D01

YE64 Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

17654

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11.3.2003

Datum för den senaste förnyelsen: 19.7.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.6.2023