

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Risedronat Accord 35 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 140 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Oranssi, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jossa merkintä ”R35” toisella puolella ja jonka toinen puoli on merkitsemätön.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Osteoporoosin hoito menopaussin jälkeen nikamamurtumien riskin vähentämiseksi.

Diagnostisoidun osteoporoosin hoito menopaussin jälkeen lonkkamurtumien riskin vähentämiseksi (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.

Jos potilas unohtaa ottaa annoksen, häntä on neuvottava ottamaan yksi tabletti heti muistaessaan. Sen jälkeen hänen on palattava alkuperäiseen aikatauluun ja ottaa yksi tabletti kerran viikossa alkuperäisenä valittuna päivänä. Samana päivänä ei saa ottaa kahta tablettia.

Ylimääräisen kalsium- ja D-vitamiinilisän antamista on harkittava, jos potilas ei saa niitä riittävästi ravinnosta.

Bisfosfonaattilääkityksen optimaalista kestoja 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 viisi vuotta tai kauemmin.

### *Iäkkäät potilaat*

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen, sillä hyötyosuus, jakaantuminen ja eliminaatio olivat samanlaiset iäkkäillä (yli 60-vuotiailla) ja nuoremmilla henkilöillä. Tämä koskee myös erittäin iäkkäitä, 75-vuotiaita ja sitä vanhempaa postmenopausaalista väestöä.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinin poistuma alle 30 ml/min) risedronaattinatriumin käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

Risedronaattinatriumin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot lääkeaineen turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät (ks. myös kohta 5.1).

### Antotapa

Ruoka vaikuttaa risedronaattinatriumin imeytymiseen ja siten riittävän imeytymisen varmistamiseksi potilaiden on otettava tabletti:

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

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

## **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 poistuma  $< 30$  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 saa ottaa samanaikaisesti risedronaattinatriumin 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 risedronaatin, tehosta hyvin iäkkäillä potilailla ( $> 80$  vuotta) on vain vähän (ks. kohta 5.1).

Bisfosfonaatit on liitetty esofagiittiin, gastriittiin sekä esofageaalisiin ja gastroduodenaalisiin haavaumiin. Näin ollen varovaisuutta on noudatettava:

- potilailla, joilla on ollut aiempia sellaisia ruokatorven sairauksia, jotka hidastavat ruuan kulkeutumista ruokatorveen tai tyhjenemistä ruokatorvessa, esim. kuruuma tai akalaasia.
- potilailla, jotka eivät kykene olemaan pystyasennossa vähintään 30 minuuttia tabletin ottamisen jälkeen.
- jos risedronaattia annetaan potilaille, joilla on aktiivisia tai äskettäin sairastettuja ruokatorven tai ruuansulatuskanavan yläosan sairauksia (**mukaan lukien Barrettin ruokatorvi**).

Lääkkeen määrääjien on korostettava potilaille lääkkeen ottamisesta annettujen ohjeiden noudattamisen tärkeyttä sekä sitä, että potilaat kiinnittäisivät huomiota mahdollisiin ruokatorven toimintahäiriön/ärsytyksen

oireisiin. Potilaita on kehoitettava hakeutumaan heti lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee ruokatorvipäisiä oireita, kuten dysfagiaa, kipua niellessä, rintalastan takaista kipua tai ensimmäistä kertaa ilmenevää/pahenevaa närästystä.

Hypokalsemia on hoidettava ennen risedronaattinatriumhoidon aloittamista. Muut luu- ja mineraalimetabolian häiriöt (esim. lisäkilpirauhasen toimintahäiriö, D-vitamiinin puute) on hoidettava risedronaattinatriumhoitoa aloitettaessa.

Syöpäpotilailla, jotka ovat saaneet etupäässä suonensisäistä bisfosfonaattihoitoa, on raportoitu leukaluun osteonekroosia, joka on yleensä liittynyt hampaan poistoon ja/tai paikalliseen infektiin (mukaan lukien osteomyeliitti). Monet näistä potilaista saivat myös kemoterapiaa ja kortikosteroideja. Leukaluun osteonekroosia on raportoitu myös osteoporoosipotilailla, jotka ovat saaneet bisfosfonaatteja suun kautta.

Ennen bisfosfonaattihoidon aloittamista hampaiden tarkastusta ja sopivaa ennaltaehkäisevää hammashoitoa on harkittava potilaille, joilla on samanaikaisia riskitekijöitä (esim. syöpä, kemoterapia, sädehoito, kortikosteroidihoito, huono suuhygienia).

Jos mahdollista, näiden potilaiden on vältettävä invasiivisia hammastoimenpiteitä hoidon aikana. Sellaisten potilaiden, joille kehittyy leukaluun osteonekroosi bisfosfonaattihoidon aikana, tila voi pahentua hammaskirurgian seurauksena. Ei tiedetä, vähentääkö bisfosfonaattihoidon keskeyttäminen leukaluun osteonekroosin riskiä potilailla, jotka tarvitsevat hammastoimenpiteitä.

Hoitavan lääkärin kliinisen arvion 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.

Epätyypilliset reisiluun murtumat:

Epätyypillisiä subtrokanteerisia ja diafyseaalaisia 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 rasitusmurtumia ennen kuin viikkojen ja kuukausien kuluessa ne muuttuvat täydellisiksi reisiluun murtumiksi. Murtumat saattavat olla molemminpuolisia, joten toinenkin reisiluu on tutkittava, jos bisfosfonaattihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varsiosan murtuma. Näiden murtumien viivästynyttä paranemista on myös raportoitu. Potilailla, joilla epäillään epätyypillistä reisiluun murtumaa, tulee harkita bisfosfonaattihoidon keskeyttämistä potilaan tilan arvion ajaksi, ja keskeyttämiss päätöksen 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 epätäydellisen murtuman varalta.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tulisi 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 ole havaittu kliinisesti merkittäviä interaktioita muiden lääkevalmisteiden kanssa. Kerran päivässä annosteltavan risedronaattinatriumin faasin III osteoporoositutkimuksiin osallistuneista 33 % ilmoitti käyttävänsä asetyylisalisylihappoa ja 45 % tulehduskipulääkkeitä (NSAID). Kerran viikossa annosteltavan tabletin faasin III tutkimuksissa postmenopausaalisilla naisilla 57 % osallistuneista ilmoitti käyttävänsä asetyylisalisylihappoa ja 40 % tulehduskipulääkkeitä (NSAID). Säännöllisesti asetyylisalisylihappoa tai tulehduskipulääkkeitä käyttävillä (vähintään kolmena päivänä viikossa) ruuansulatuskanavan yläosaan liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli risedronaattinatriumilla hoidetuilla potilailla samaa luokkaa kuin vertailuryhmässä.

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

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

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

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Tietoja risedronaattinatriumin käytöstä raskauden aikana ei ole. Koe-eläintutkimukset ovat osoittaneet lisääntymiseen liittyvää toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tiedetä.

##### Imetys

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että risedronaattinatrium erittyy vähäisessä määrin rintamaitoon.

Risedronaattinatriumia ei saa käyttää raskauden tai imetyksen aikana.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Risedronaattinatriumilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

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

Faasin III kliinisessä tutkimuksessa osteoporoottisille postmenopausaalisille naisille, joita hoidettiin korkeintaan kolme vuotta risedronaattinatriumilla 5 mg/vrk (n=5020) tai plasebolla (n=5048), raportoidut mahdollisesti tai todennäköisesti risedronaattinatriumiin liittyvät haittavaikutukset on listattu alla seuraavan käytännön mukaan (ilmaantuvuus verrattuna plaseboon on annettu suluisissa): hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ); yleiset ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1000$ ;  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ;  $< 1/1000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

##### Hermosto

yleiset: päänsärky (1,8 % vs. 1,4 %)

### Silmät

melko harvinaiset: iriitti\*

### Ruuansulatuselimistö:

yleiset:

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 harvinaiset:

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 %)

harvinaiset:

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

### Luusto, lihakset ja sidekudos

yleiset:

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

### Tutkimukset

harvinaiset:

poikkeavia maksan toimintakokeiden tuloksia\*

\* 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 risedronaattinatrium 35 mg –ryhmässä kuin risedronaattinatrium 5 mg –ryhmässä): ruuansulatuselimistön 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, asymptomattista ja lievää seerumin kalsium- ja fosfaattipitoisuuksien laskua on havaittu joillakin potilailla.

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

#### Silmät

Uveiitti.

#### Luusto, lihakset ja sidekudos

Leukaluun osteonekroosi.

#### Maksa ja sappi

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

#### Iho ja ihonalainen kudos

Yliherkkyys- ja ihoreaktiot, mukaan lukien angioedeema, laaja-alainen ihottuma, urtikaria, rakkulaiset ihoreaktiot ja leukosytoklastinen vaskuliitti, joista jotkut vaikeita mukaan lukien yksittäisiä tapauksia Stevens Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysia.

Hiusten lähtö.

#### Immuunijärjestelmä

Anafylaktinen reaktio.

Markkinoille tulon jälkeisenä aikana on raportoitu seuraavia reaktioita:

Harvinaiset: Epätyypilliset subtrokanteeriset ja diafyseaaliset reisiluun murtumat (bisfosfonaattien luokkavaikutus).

Hyvin harvinaiset: Korvakäytävän osteonekroosi (bisfosfonaattien luokkahaittavaikutus).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Risedronaattinatriumin akuutin yliannostuksen hoitamisesta ei ole erityistietoja.

Yliannostuksen oireet:

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

Yliannostustapausten hoito:

Maitoa tai antasideja, jotka sisältävät magnesiumia, kalsiumia tai alumiinia, pitää antaa 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 pyridinylibisfosfonaattia, joka sitoutuu luun hydroksiapatiittiin ja estää osteoklastin välittämää luun hajoamista. Luun aineenvaihdunta vähenee, kun taas osteoblastien aktiivisuus ja luun mineralisaatio säilyvät.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Osteoporoosia sairastaville miehille tehdyssä tutkimuksessa luun aineenvaihdunnan biokemiallisten merkkiaineiden vähenemistä havaittiin aikaisintaan kolmen 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 tunnetusti suvussa esiintyvä osteoporoosi. Murtumat ovat kliininen osteoporoosin seuraus. Murtumariski kasvaa riskitekijöiden määrän kasvaessa.

Lannerangan luun mineraalitiheyden (BMD) keskiarvon muutoksen perusteella risedronaattinatriumin 35 mg annettuna kerran viikossa (n=485) todettiin yhtä tehokkaaksi kuin 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 -analyysiiä.

Kahteen plasebokontrolloituun tutkimukseen (n=3661) osallistui alle 85-vuotiaita postmenopausaalisia naisia, joilla oli nikamamurtumia hoidon alkuvaiheessa. Risedronaattinatrium 5 mg/vrk annettuna kolmen vuoden ajan vähensi uusien nikamamurtumien riskiä vertailuryhmään nähden. Naisilla, joilla oli ainakin kaksi tai yksi nikamamurtumaa, suhteellinen riskin väheneminen oli 49 % ja vastaavasti 41 % (uusien nikamamurtumien esiintyvyys oli risedronaattinatriumilla 18,1 % ja 11,3 %, plasebolla vastaavasti 29 % ja 16,3 %). Hoidon vaikutus nähtiin jo ensimmäisen hoitovuoden lopussa. Etuja saatiin myös naisilla, joilla oli useita murtumia hoidon alkuvaiheessa. Risedronaattinatrium 5 mg/vrk vähensi myös vuotuista pituuden lyhenemistä vertailuryhmään verrattuna.

Kahteen muuhun plasebokontrolloituun tutkimukseen osallistui postmenopausaalisia yli 70- vuotiaita naisia, joilla oli tai ei ollut nikamamurtumia hoidon alkuvaiheessa. Tutkimukseen osallistui 70–79-vuotiaita naisia, joilla oli reisiluun kaulan BMD T-score < -3 SD (valmistajan alue; -2.5 SD käyttäen NHANES III [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 risedronaattilla vertailuryhmään nähden voitiin osoittaa vain yhdistämällä 2,5 mg ja 5 mg annosten hoitoryhmät. Seuraavat tulokset perustuvat ainoastaan jälkikäteen suoritettuun alaryhmien analyysiin, joka on tehty klinisen käytännön sekä nykyisen osteoporoosin 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 plasebo ryhmällä 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 kolmen 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 postmenopausaalisilla naisilla, joita hoidettiin risedronaattinatriumilla 5 mg/vrk 2-3 vuoden ajan, odotetusti osoittivat luun aineenvaihdunnan kohtalaisesti hidastuneen. 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 osoittaneet merkkejä 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 kuuden kuukauden kuluttua risedronaattinatriumhoidon aloittamisesta. Risedronaattinatrium 35 mg kerran viikossa lisäsi lannerangan, reisiluun kaulan, sarvennoisen (trokanterin) ja koko lonkan keskimääräistä BMD-arvoa verrattuna plaseboon kahden 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 tehoa ja turvallisuutta on selvitetty kolme vuotta kestäneessä tutkimuksessa (satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu, rinnakkaisryhmin toteutettu, vuoden kestänyt monikeskustutkimus, jota seurasi kahden vuoden avoin hoitajakso), johon osallistui lievää tai kohtalaista *osteogenesis imperfecta* sairastavia pediatria potilaita ikäluokasta 4 - < 16 vuotta. Tutkimuksessa 10 - 30 kg painavat potilaat saivat 2,5 mg risedronaattia päivässä ja yli 30 kg painavat saivat 5 mg risedronaattia päivässä. Satunnaistetun, kaksoissokkoutetun ja lumelääkekontrolloidun, yhden vuoden kestäneen jakson jälkeen todettiin tilastollisesti merkitsevä lannerangan luun mineraalitiheyden (BMD:n) kasvu risedronaattiryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään. Risedronaattiryhmässä oli tästä huolimatta suurempi määrä potilaita, joilla oli vähintään yksi uusi morfometrinen (röntgentutkimuksessa todettu) nikamamurtuma, verrattuna lumelääkeryhmään. Vuoden kestäneen kaksoissokkoutetun jakson aikana klinisiä murtumia raportoitiin 30,9 %:lla risedronaattia saaneista potilaista ja 49,0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Tutkimuksen avoimen hoitajakson aikana, jolloin kaikki potilaat saivat risedronaattia (tutkimuskuukaudet 12-36), murtumia raportoitiin 65,3 %:lla niistä potilaista, jotka alun alkaen kuuluivat lumelääkeryhmään, ja 52,9 %:lla potilaista, jotka alun alkaen kuuluivat risedronaattiryhmään. Kaiken kaikkiaan tämän tutkimuksen tulokset eivät riitä tukemaan risedronaattinatriumin käyttöä lievää tai kohtalaista *osteogenesis imperfecta* sairastavien pediatristen potilaiden hoidossa.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

Vakaan tilan keskimääräinen jakaantumistilavuus 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 % intravenoosista 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 kreatiniinipuhdistuman 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

lääkkäät potilaat: annoksen säätämistä ei tarvita.

Asetyylisalisyylihapon/steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttäjät: Säännöllisesti asetyylisalisyylihappoa tai steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä (NSAID) käyttävillä (vähintään kolmena päivänä viikossa) ylemmän ruansulatuskanavan haittavaikutusten ilmaantuvuus oli samaa luokkaa risedronaattinatriumilla hoidetuilla ja vertailuryhmässä.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toksikologisissa tutkimuksissa rotilla ja koirilla havaittiin risedronaattinatriumilla annoksesta riippuvia maksatoksisia vaikutuksia, pääasiallisesti entsyymien kohoamisena, johon liittyi rotalla histologisia muutoksia. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tiedetä. Kivistoksisuutta esiintyi rotalla ja koiralla altistuksella, joka oli ihmisen terapeuttista altistusta suurempi. Annoksesta riippuvaa ylähengitysteiden ärsytystä havaittiin usein jrsijöillä. Samanlaisia vaikutuksia on todettu muillakin bisfosfonaateilla. Myös alempiin hengitysteihin kohdistuvia vaikutuksia havaittiin pitkäaikaistutkimuksissa jrsijöillä, 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 joillakin raskaana olevilla rotilla, joiden annettiin synnyttää. Teratogeenisuudesta ei saatu viitteitä annoksilla 3,2 mg/kg/vrk rotalla ja 10 mg/kg/vrk kanilla, vaikkakin tietoja on saatavissa vain pienestä määrästä kaneja. Toksisuus emolle esti testauksen suuremmilla annoksilla. Genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimukset eivät toistaiseksi ole osoittaneet erityistä riskiä ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Tabletin ydin:*

laktoosimonohydraatti

maissitärkkelys

esigelatinoitu (maissi)itärkkelys

piidioksidi, vedetön, kolloidinen

natriumstearyylifumaraatti

magnesiumstearaatti.

*Kalvopäällyste:*

polyvinyylialkoholi

titaanidioksidi (E 171)

makrogoli

talkki

keltainen rautaoksidi E172

punainen rautaoksidi (E 172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Kirkkaat PVC/PVdC-alumiiniläpipainopakkaukset pahvikotelossa.

Läpipainopakkauksissa on 1, 2, 4, 8, 10, 12, 12 (3x4), 14, 16, 16 (4x4) tai 30 tablettia.

Sairaalapakkaus: 4 (4x1), 10 (10 x 1) tai 50 tablettia (50 x 1).

Kaikkia pakkauskokoja ei ole välttämättä myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

24188

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.11.2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.12.2012

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

07.06.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Risedronat Accord 35 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 35 mg risedronatnatrium (motsvarande 32,5 mg risedronsyra).

#### Hjälpämnen med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 140 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Orange, rund, filmdragerad tablett med märkningen "R35" på den ena sidan och omärkta på den andra 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

##### Dosering

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

Vid missad dos ska patienten instrueras att ta en tablett så snart han/hon kommer ihåg det. Patienten ska sedan återgå till det ursprungliga schemat och ta en tablett i veckan på den veckodag som ursprungligen valts. Två tabletter får inte tas på samma dag.

Tillägg av kalcium och vitamin D bör övervägas, om patientens kostintag är otillräckligt.

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

##### *Äldre patienter*

Ingen dosanpassning krävs, eftersom biotillgängligheten, distributionen och elimineringen var likartade hos äldre (över 60 år) och yngre personer. Detta gäller även den mycket äldre postmenopausala populationen från 75 år och äldre.

### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion. Användningen av risedronatnatrium är kontraindicerad hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance lägre än 30 ml/min) (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 även avsnitt 5.1).

### Administreringsätt

Absorptionen av risedronatnatrium påverkas av föda, och för att tillförsäkra en tillräcklig absorption ska patienten därför inta tablett:

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

Tabletten ska sväljas hel och får inte sugas eller tuggas på. För att underlätta transporten av tablett till magsäcken ska den intas i upprätt läge med ett glas vanligt vatten ( $\geq 120$  ml). Patienten ska inte lägga sig ned förrän tidigast 30 minuter efter det att tablett intagits (se avsnitt 4.4).

## **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.

Svårt 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 inte intas samtidigt som risedronatnatrium (se avsnitt 4.5). För att uppnå den önskade effekten är strikt följsamhet av doseringsinstruktionerna nödvändigt (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 för att påbörja behandling av osteoporos med hjälp av en bisfosfonat. Det finns endast begränsade data som stöder effekten av bisfosfonater, inklusive risedronat, hos mycket gamla patienter ( $> 80$  år), (se avsnitt 5.1).

Bisfosfonater har associerats med esofagit, gastrit samt esofageala och gastroduodenala sår. Därför bör försiktighet iaktas:

- 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 risedronat ges till patienter som har eller nyligen har haft sjukdomar i esofagus eller övre gastrointestinalkanalen (**inklusive diagnostiserad Barretts esofagus**).

Förskrivare ska understryka vikten av att följa doseringsinstruktionerna samt uppmana patienterna att vara uppmärksamma på alla tecken och symtom på eventuell esofageal funktionsstörning/irritation. Patienterna bör instrueras att omedelbart uppsöka läkare, om de utvecklar esofageala symtom, såsom dysfagi, sväljsmärter, retrosternala smärter eller ny/förrädd halsbränna.

Hypokalcemi skall behandlas innan terapi med risedronatnatrium påbörjas. Behandling av andra rubbningar i skelett- och mineralmetabolism (t.ex. störning i bisköldkörtelns funktion, D-vitaminbrist) bör behandlas när behandlingen med risedronatnatrium inleds.

Osteonekros i käken, som vanligtvis rapporterats i samband med tandutdragning och/eller lokal infektion (inklusive osteomyelit), har rapporterats hos cancerpatienter som fått läkemedelsbehandling med bisfosfonater, främst givet intravenöst. Många av dessa patienter fick också kemoterapi 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, kemoterapi, 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 kunde minska risken för osteonekros i käken hos de patienter som behöver genomgå tandingrepp.

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

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 beaktas, om en patient som får bisfosfonater utvecklar öronsymtom, inklusive kroniska öroninfektioner.

**Atypiska femurfrakturer:**

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats med bisfosfonater 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. Dessa frakturer inträffar vanligtvis efter minimalt eller inget trauma, och en del patienter kan uppleva smärta i lår eller ljumske. Frakturerna liknar ofta först stressfrakturer, innan de inom veckor och 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. Fördröjd läkning av dessa frakturer har också rapporterats. Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patientens tillstånd, och beslutet bör baseras på en individuell nytta-riskbedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera all smärta i lår, höft eller ljumske, och varje patient med sådana symtom bör utvärderas med avseende på en eventuell 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. I fas III-studier av risedronatnatrium med dosering en gång dagligen vid osteoporos, rapporterades användning av acetylsalicylsyra och antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) hos 33 % respektive 45 % av studiedeltagarna. I fas III-studien för dosering en gång i veckan på postmenopausala kvinnor, rapporterades användning av acetylsalicylsyra och antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) hos 57 % respektive 40 % av studiedeltagarna. Bland regelbundna användare av acetylsalicylsyra eller antiinflammatoriska läkemedel (tre eller fler dagar per vecka) var incidensen av övre gastrointestinala biverkningar hos patienter behandlade med risedronatnatrium liknande den hos patienterna i kontrollgruppen.

Om det anses nödvändigt, 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 inte systemiskt, inducerar inte cytokrom P450-enzym och har låg proteinbindning.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med risedronatnatrium saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd.

##### Amning

Djurstudier tyder på att små mängder risedronatnatrium passerar över i bröstmjolk.

Risedronatnatrium får inte användas under graviditet eller amning.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Risedronatnatrium 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 vanligtvis inte att behandlingen avbröts.

De biverkningar, som har rapporterats från fas III-studier på postmenopausala kvinnor med osteoporos, vilka behandlades i upp till tre år med risedronatnatrium 5 mg/dag (n = 5 020) eller placebo (n = 5 048), och som möjligen eller sannolikt har samband med risedronatnatrium, listas nedan enligt följande konvention (inom parentes anges incidensen jämfört med placebo): 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 ( $< 1/10\ 000$ ), 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 %)  
buksmärta (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: smärta i skelettmuskulaturen (2,1 % mot 1,9 %)

### Undersökningar

sällsynta: onormala leverfunktionstester\*

\* Ingen signifikant incidens från fas III-studier på osteoporospatienter; frekvensen baserar sig på biverknings-/laboratorie-/återexponeringsfynd från tidigare kliniska studier.

I en ettårig, dubbelblind multicenterstudie, som jämförde 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 störningar (1,6 % mot 1,0 %) och smärta (1,2% mot 0,8 %).

I en tvåårig studie på män med osteoporos var övergripande säkerhet och tolerabilitet likartad mellan behandlad grupp och placebo-grupp. Biverkningarna var överensstämmande med dem 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 vid användning efter marknadsintroduktion (frekvens okänd):

### Ögon

Uveit.

### Muskuloskeletala systemet och bindväv

Osteonekros i käken.

### Lever och gallvägar

Allvarliga funktionsstörningar i levern. I de flesta rapporterade fall behandlades patienterna även med andra produkter kända för att orsaka leverfunktionsstörningar.

### Hud och subkutan vävnad

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

### Immunsystemet

Anafylaktisk reaktion.

Följande reaktioner har rapporterats efter marknadsintroduktion:

Sällsynta: Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer (bisfosfonat klassbiverkning).

Mycket sällsynta: Osteonekros i hörselgången (klassbiverkning av 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](http://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 akut överdosering med risedronatnatrium.

Symtom på överdosering:

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

Behandling vid överdosering:

Mjölk eller antacida innehållande magnesium, kalcium eller aluminium ska ges för att binda risedronat och minska absorptionen av risedronatnatrium. Vid fall av allvarlig 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 bennedbrytning. Benomsättningen minskar, medan osteoblastaktivitet och benmineralisering bibehålls.

#### Farmakodynamisk effekt

Vid prekliniska studier uppvisade risedronatnatrium kraftig antiosteoklast och antiresorptiv aktivitet, vilket gav en dosberoende ökning av benmassa och biomekanisk skeletthållfasthet. Aktiviteten av risedronatnatrium bekräftades genom mätning av biokemiska markörer för benomsättningen vid farmakodynamiska och kliniska studier. I studier med daglig dosering på postmenopausala kvinnor observerades minskningar i de biokemiska markörerna för benomsättningen inom en månad, och denna minskning uppnådde sitt maximum inom 3–6 månader. Minskningarna i de biokemiska markörerna var likartade för risedronatnatrium 35 mg och risedronatnatrium 5 mg efter 12 månaders behandling.

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

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *Behandling av postmenopausal osteoporos*

Ett antal riskfaktorer såsom minskad benmassa, låg benmineraltäthet, 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 förändringen i genomsnittlig benmineraltäthet (BMD) i ländrygg visade risedronatnatrium 35 mg en gång i veckan (n = 485) terapeutisk 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 dagligen givet under tre 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 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 (tillverkarens spann: -2,5 SD med NHANES III [National Health and Nutrition Examination Survey]) och åtminstone en ytterligare riskfaktor inkluderades. Kvinnor ≥ 80 år kunde inkluderas i den mån de hade åtminstone en icke-skelettbunden riskfaktor för höftfraktur eller minskad bentäthet vid lårbenshalsen. Statistisk signifikans för effekten av risedronat jämfört med placebo nåddes endast då de två behandlingsgrupperna med doserna 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 behandlingsstart 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-grupper var 3,8 % och 7,4 % för placebo);
- Dessa data tyder på att ett mer begränsat skydd än detta kan ses hos mycket gamla patienter (80 år och äldre). 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 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 tre år ökade benmineraltätheten (BMD) i ländrygg, lårbenshals, trokanter och handled jämfört med kontrollgruppen, och bentätheten i mittdiafysradius bibehölls.

Vid en ettårig uppföljning efter tre års behandling med risedronatnatrium (5 mg dagligen) konstaterades en snabb tillbakagång av den hämmande effekten av risedronatnatrium på benomsättningshastigheten.

Benbiopsiprover från postmenopausala kvinnor som behandlats med risedronatnatrium 5 mg dagligen 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 visar inte på någon skadlig effekt på benkvaliteten.

Endoskopiska fynd från flera patienter med olika måttliga till svåra gastrointestinala besvär i både risedronatnatrium- och kontrollgruppen uppvisade inga tecken på behandlingsrelaterade ulcerationer i ventrikel, duodenum eller esofagus i någon av grupperna. Duodenit var en sällsynt observation i risedronatnatriumgruppen.

#### 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 tvåårig, 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 en ökning av medelvärdet för BMD i ländrygg, lårbenshals, trokanter och hela höftbenet jämfört med placebo efter 2 års behandling. Effekt mot frakturer kunde inte påvisas i denna studie.

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

### Pediatrik population

Säkerhet och effekt hos risedronatnatrium har undersökts i en treårig studie (en ettårig, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med parallellgrupper, följd av en öppen behandlingsperiod på två år) hos pediatrika patienter i åldern 4 – < 16 år med lindrig till måttlig *osteogenesis imperfecta*. I denna studie fick patienter som vägde 10–30 kg 2,5 mg risedronat dagligen, medan patienter som vägde mer än 30 kg fick 5 mg risedronat dagligen. Efter att den ettåriga, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fasen avslutats konstaterades 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 behandlingsfasen av studien, då alla patienter fick risedronat (studiemånaderna 12–36), rapporterades kliniska frakturer hos 65,3 % av patienterna som initialt hade randomiserats till placebogruppen och hos 52,9 % av patienterna som initialt hade randomiserats till risedronatgruppen. Totalt sett är resultaten inte tillräckligt övertygande för att stödja användningen av risedronatnatrium hos pediatrika patienter med lindrig till måttlig *osteogenesis imperfecta*.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Absorptionen efter en oral dos är relativt snabb ( $t_{max}$  ~1 timme) och 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 tabletten är 0,63 % och det 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. Graden av plasmaproteinbindning är cirka 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/min, och medelvärdet för totalclearance är 122 ml/min. Förmodligen orsakar upptag i skelettet denna skillnad i clearance.

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-tidsprofilen tre eliminationsfaser med en terminal halveringstid på 480 timmar.

### Särskilda populationer

Äldre patienter: ingen dosanpassning krävs.

Användare av acetylsalicylsyra/icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID): Bland regelbundna användare av acetylsalicylsyra eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) (minst tre dagar

per vecka) var incidensen av övre gastrointestinala biverkningar hos patienter behandlade med risedronatnatrium liknande den hos patienterna i kontrollgruppen.

### 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 högre exponering än den terapeutiska exponeringen hos människa. Dosrelaterad incidens av övre luftvägsirritation observerades ofta hos gnagare. Liknande effekter har setts med andra bisfosfonater. Även effekter på de nedre luftvägarna observerades vid långtidsstudier på gnagare, men 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 råtthonor samt hypokalcemi och dödsfall hos några dräktiga råtthonor som tilläts föda. Det fanns inga bevis för teratogenicitet vid 3,2 mg/kg/dag hos råtta och 10 mg/kg/dag hos kanin, dock var data tillgängliga endast från ett mindre antal kaniner. Maternell toxicitet förhindrade studie av högre doser. Studier avseende genotoxicitet och karcinogenicitet har hittills inte visat några särskilda risker för människa.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### *Tablettkärna:*

laktosmonohydrat  
majsstärkelse  
pregelatiniserad (majs)stärkelse  
kiseldioxid, vattenfri, kolloidal  
natriumstearylfumarat  
magnesiumstearat

#### *Filmdragering:*

polyvinylalkohol  
titandioxid (E171)  
makrogol  
talk  
gul järnoxid (E172)  
röd järnoxid (E172)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klara PVC/PVdC-aluminiumblister i kartong.

Blisterförpackningarna innehåller 1, 2, 4, 8, 10, 12, 12 (3 x 4), 14, 16, 16 (4 x 4) eller 30 tabletter.

Sjukhusförpackning: 4 (4 x 1), 10 (10 x 1) eller 50 tabletter (50 x 1).  
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nederländerna

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

24188

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 20.11.2008

Datum för den senaste förnyelsen: 1.12.2012

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

07.06.2023