

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Optinate Combi D 35 mg + 1000 mg / 880 IU kalvopäällysteiset tabletit + porerakeet

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 35 mg risedronaattinatriumia (vastaa 32,5 mg risedronihappoa). Jokainen annospussi porerakeita sisältää 2500 mg kalsiumkarbonaattia, joka vastaa 1000 mg kalsiumia ja 22 mikrogrammaa (880 IU) kolekalsiferolia (D<sub>3</sub>-vitamiini).

Apuaineet: Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää laktoosia. Jokainen annospussi porerakeita sisältää kaliumia (163 mg), sakkaroosia, soijaöljyä ja sorbitolia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

*Kalvopäällysteinen tabletti.*

Risedronaattitabletit: Soikea, vaalean oranssi, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on merkintä RSN toisella puolella ja 35 mg toisella puolella.

*Porerakeet.*

Kalsiumkarbonaatti/kolekalsiferoli: Valkoiset porerakeet.

### 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).

Optinate Combi D on tarkoitettu ainoastaan potilaille, joille valmisteeseen sisältyvät kalsium ja D<sub>3</sub>-vitamiini on yksilöllisesti arvioitu riittäväksi lisäksi.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Optinate Combi D -valmisteeseen viikon hoitoannoksen pakkauksessa on yksi Optinate 35 mg kalvopäällysteinen tabletti ja kuusi kalsium/D<sub>3</sub>-vitamiini -annospussia.

Aikuisille suositeltu annos on yksi Optinate 35 mg:n tabletti ensimmäisenä päivänä ja seuraavasta päivästä yksi kalsium/D<sub>3</sub>-vitamiini -annospussi päivässä 6 päivän ajan. Tämä 7 päivän jakso toistetaan joka viikko aloittaen Optinate 35 mg:n tabletilla.

Optinate 35 mg (vaalean oranssi tabletti):

Optinate 35 mg tabletti otetaan suun kautta aina samana viikonpäivänä.

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

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

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

Kalsium/D<sub>3</sub>-vitamiini (annospussi):

Kalsium/D<sub>3</sub>-vitamiini -annospussi otetaan joka päivä 6 päivän ajan alkaen Optinate 35 mg tabletin ottamista seuraavasta päivästä. Annospussin sisältö kaadetaan lasilliseen pelkkää vettä, sekoitetaan ja juodaan välittömästi, kun poreilu on lakannut.

Jos potilas unohtaa ottaa Optinate 35 mg:n tabletin, häntä on neuvottava ottamaan se seuraavan päivän aamuna noudattaen annostusohjeita. Tässä tapauksessa potilaan pitää ottaa kalsium/D<sub>3</sub>-vitamiini -annospussi seuraavana päivänä. Potilaita on neuvottava, ettei tablettia ja annospussia saa koskaan ottaa samana päivänä.

Jos potilas unohtaa ottaa kalsium/D<sub>3</sub>-vitamiini -annospussin, häntä on neuvottava ottamaan yksi annospussi päivässä heti muistaessaan unohtuneen annoksen. Potilasta on neuvottava, ettei kahta annospussia saa ottaa samana päivänä. Viikon jakson lopussa jäljellä olevat kalsium/D<sub>3</sub>-vitamiini -annospussit on hävitettävä.

*Iäkkäät potilaat:* Annoksen säätäminen ei ole tarpeen, sillä hyötyosuus, jakaantuminen ja eliminaatio olivat samanlaiset iäkkäillä (yli 60-vuotiailla) ja nuoremmilla potilailla. Tämä on osoitettu myös erittäin iäkkäillä, 75-vuotiailla ja sitä vanhemmalla postmenopausaalaisella väestöllä.

*Munuaisten vajaatoiminta:* Annoksen säätäminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinin puhdistuma alle 30 ml/min) risedronaattinatriumin ja kalsium/D<sub>3</sub>-vitamiinin 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).

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys risedronaattinatriumille, kalsiumkarbonaatille, kolekalsiferolille tai apuaineille (erityisesti soijaöljylle).

Hypokalsemia (ks. kohta 4.4).

Hyperkalsemia.

Hyperkalsiuria.

Sairaudet ja/tai tilat (kuten pitkittynyt liikkumattomuus), joihin liittyy hyperkalsemia ja/tai hyperkalsiuria.

Nefrolitiaasi.

Raskaus ja imetys.

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

D-hypervitamiinoosi.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Risedronaattinatrium:

Ruoka, juoma (pelkkää vettä lukuun ottamatta) ja lääkevalmisteet, jotka sisältävät moniarvoisia kationeja (kuten kalsiumia, magnesiumia, rautaa ja alumiinia), häiritsevät risedronaattinatriumin imeytymistä, eikä niitä pidä ottaa samanaikaisesti (ks. kohta 4.5). Siksi risedronaattinatriumtabletti (vaalean oranssi) on otettava vähintään 30 minuuttia ennen päivän ensimmäistä ateriaa, muuta lääkevalmistetta tai juomaa (ks. kohta 4.2).

Bisfosfonaattien tehoon menopaussin jälkeisen osteoporoosin hoidossa liittyy todettu pienentynyt luun mineraalitiheys (BMD) [T-score lonkassa tai lannerangassa  $\leq -2.5$  SD] 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 naisille (>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.

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

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

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

Potilaiden, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, tai joilla on ollut imeytymisestä tai munuaisista johtuva hyperkalsiuria, nefrokalsinoosi, munuaiskiviä tai hypofosfatemia, munuaisten toimintaa sekä seerumin ja virtsan kalsiumia ja fosfaattia on seurattava säännöllisesti.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi -imeytymishäiriö, ei tulisi käyttää tätä lääkettä.

Kalsiumkarbonaatti/D<sub>3</sub>-vitamiini:

D<sub>3</sub>-vitamiinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, ja vaikutusta kalsium- ja fosfaattipitoisuuksiin on seurattava. Pehmeiden kudosten kalkkeutumisen riski on otettava huomioon.

Munuaisten vaikeaa vajaatoimintaa sairastavilla potilailla D-vitamiini ei metaboloitu normaalisti kolekalsiferolimuodossa ja on käytettävä muuta D-vitamiinia (ks. kohta 4.3).

Pitkäaikaishoidon aikana seerumin ja virtsan kalsiumpitoisuutta on seurattava. Munuaisten toimintaa on tarkkailtava mittaamalla seerumin kreatiniinia. Iäkkäiden potilaiden, joita hoidetaan samanaikaisesti sydänglykosideilla tai diureeteilla (ks. kohta 4.5), ja potilaiden, joilla on suuri taipumus sappikivien muodostumiselle, tarkkailu on erityisen tärkeää. Hoitoa on vähennettävä tai se on keskeytettävä, jos virtsan kalsiumpitoisuus ylittää 7,5 mmol/24 tuntia (300 mg/24 tuntia). Hoito kalsium/D<sub>3</sub>-vitamiini -annospusseilla on keskeytettävä hyperkalsemiatapauksessa tai munuaisten vajaatoiminnan ilmetessä.

D<sub>3</sub>-vitamiinin määrä annospusseissa on otettava huomioon määrättäessä muita D-vitamiinia sisältäviä valmisteita. Lääkäriin on valvottava kalsiumin tai D-vitamiinin lisäannoksia. Näissä tapauksissa on välttämätöntä seurata usein seerumin kalsiumpitoisuutta ja kalsiumin erittymistä virtsaan.

Kalsium/D<sub>3</sub>-vitamiini -annospusseja on käytettävä varoen potilaille, joilla on sarkoidoosi johtuen D-vitamiinin lisääntyneestä metaboliariskistä sen aktiiviseksi metaboliitiksi. Näiden potilaiden seerumin kalsiumpitoisuutta ja kalsiumin erittymistä virtsaan on tarkkailtava.

Kalsium/D<sub>3</sub>-vitamiini -annospusseja on käytettävä varoen hoidettaessa liikuntakyvyttömiä osteoporoosipotilaita, koska tällä potilasryhmällä on lisääntynyt hyperkalsemiariski. Kalsium/D<sub>3</sub>-vitamiini -hoito voidaan keskeyttää pitkittyneen liikkumattomuuden ajaksi ja sitä voidaan jatkaa, kun potilas pystyy jälleen liikkumaan.

Tämä lääkevalmiste sisältää sorbitolia ja sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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

Risedronaattinatrium:

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

Kerran päivässä annosteltavan risedronaattinatriumin faasin III osteoporoositutkimuksiin osallistuneista 33 % ilmoitti käyttävänsä asetyylisalisyylihappoa ja 45 % tulehduskipulääkkeitä (NSAID). Kerran viikossa annosteltavan tabletin faasin III tutkimuksissa 57 % osallistuneista ilmoitti käyttävänsä asetyylisalisyylihappoa ja 40 % tulehduskipulääkkeitä (NSAID). Säännöllisesti asetyylisalisyylihappoa tai tulehduskipulääkkeitä käyttävillä (vähintään 3 päivänä viikossa) ruuansulatuskanavan yläosaan liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli risedronaattinatriumilla hoidetuilla potilailla samaa luokkaa kuin vertailuryhmässä.

Risedronaattinatriumia voidaan käyttää samanaikaisesti estrogeenilisan kanssa, jos se nähdään tarpeelliseksi.

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

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

Kalsiumkarbonaatti/D<sub>3</sub>-vitamiini:

Tiatsididiureetit vähentävät kalsiumin erittymistä virtsaan. Lisääntyneen hyperkalsemiariskin vuoksi seerumin kalsiumpitoisuutta on tarkkailtava säännöllisesti käytettäessä samanaikaisesti tiatsididiureetteja.

Systemiset kortikosteroidit vähentävät kalsiumin imeytymistä. Samanaikaisessa käytössä kalsiumin annoksen nostaminen saattaa olla tarpeen.

Kalsiumkarbonaatti saattaa häiritä samanaikaisesti annosteltavien tetrasykliinivalmisteiden imeytymistä. Tästä syystä tetrasykliinivalmisteet on otettava vähintään 2 tuntia ennen suun kautta annosteltavaa kalsiumkarbonaatti/D<sub>3</sub>-vitamiinia tai 4–6 tuntia sen jälkeen.

Hyperkalsemia voi lisätä digitaalisen ja muiden sydänglykosidien toksisuutta (rytmihäiriöiden riski) kalsiumhoidon aikana, johon on yhdistetty D<sub>3</sub>-vitamiini. Näiden potilaiden elektrokardiogrammia (EKG) ja seerumin kalsiumpitoisuuksia on seurattava.

Jos natriumfluoridia käytetään samanaikaisesti, valmiste on otettava vähintään kolme tuntia ennen kalsiumkarbonaatti/D<sub>3</sub>-vitamiinia, sillä niiden imeytyminen ruuansulatuskanavasta saattaa heikentyä.

Oksaalihappo (pinaatissa ja raparperissa) ja fytiinihappo (kokojyväviljassa) saattavat heikentää kalsiumin imeytymistä muodostamalla liukenemattomia yhdisteitä kalsiumionien kanssa. Potilaan ei pidä ottaa kalsiumvalmisteita kahden tunnin sisällä suuria pitoisuuksia oksaalihappoa ja fytiinihappoa sisältävien ruokien nauttimisesta.

Samanaikainen hoito ioninvaihtajahartseilla, kuten kolestyramiinilla, tai laksatiiveilla, kuten paraffiiniöljyllä, saattaa vähentää D-vitamiinin imeytymistä ruuansulatuskanavasta.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

Tämä lääkevalmiste on vasta-aiheinen raskauden ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Risedronaattinatrium:

Risedronaattinatriumin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeet ovat osoittaneet lisääntymiseen liittyvää toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tiedetä. Eläinkokeissa on saatu viitteitä siitä, että pieni määrä risedronaattinatriumia erittyy rintamaitoon. Risedronaattinatriumia ei pidä käyttää raskauden tai imetyksen aikana.

Kalsiumkarbonaatti/D<sub>3</sub>-vitamiini:

Raskauden aikana päivittäisen saannin ei pidä ylittää 1500 mg kalsiumia ja 600 IU kolekalsiferolia (15 µg D<sub>3</sub>-vitamiinia). D-vitamiinin teratogeenisuudesta terapeuttisina annoksina ihmisille ei ole näyttöä. Eläinkokeet ovat osoittaneet lisääntymiseen liittyvää toksisuutta suurilla D-vitamiiniannoksilla. Raskauden aikana on vältettävä kalsiumin ja D-vitamiinin yliannostusta, koska jatkuva hyperkalsemia on liitetty kehittyvälle sikiölle aiheutuneisiin haittavaikutuksiin. Kalsium ja D<sub>3</sub>-vitamiini erittyvät rintamaitoon. Kalsiumkarbonaatti 2500 mg/D<sub>3</sub>-vitamiini 880 IU porerakeita ei pidä käyttää raskauden ja imetyksen aikana.

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

Vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole todettu.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Risedronaattinatrium:

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 osteoporoottisille postmenopausaalisille naisilla, joita hoidettiin korkeintaan 3 vuotta risedronaattinatriumilla 5 mg/vrk (n=5020) tai plasebolla (n=5048), on listattu alla seuraavan käytännön mukaan (ilmaantuvuus verrattuna plaseboon on annettu suluissa): 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\*

*Ruuansulatuselimistö:*

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 siedettävyyprofiilit 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): ruoansulatuselimistön häiriöt (1,6 % vs. 1,0 %) ja kipu (1,2 % vs. 0,8 %).

*Laboratoriolöydökset:* Varhaista, ohimenevää, asymptomattista ja lievää seerumin kalsium- ja fosfaattipitoisuuksien laskua on havaittu joissaakin 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.

#### Kalsiumkarbonaatti/D<sub>3</sub>-vitamiini:

Haittavaikutukset on listattu alla elinryhmittäin ja esiintyvyyden mukaan: 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

#### *Aineenvaihdunta ja ravitsemus:*

Melko harvinainen: hyperkalsemia ja hyperkalsiuria

#### *Ruoansulatuselimistö:*

Harvinainen: ummetus, ilmavaivat, pahoinvointi, vatsakipu ja ripuli

#### *Iho ja ihonalainen kudokset:*

Harvinainen: kutina, ihottuma ja nokkosihottuma

## **4.9 Yliannostus**

#### Risedronaattinatrium:

Risedronaattinatriumin akuutin 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 risedronaattinatriumin sitomiseksi ja sen imeytymisen vähentämiseksi. Vakavissa yliannostustapauksissa voidaan harkita vatsahuuhtelua imeytymättömän risedronaattinatriumin poistamiseksi.

#### Kalsiumkarbonaatti/D<sub>3</sub>-vitamiini:

Yliannostus voi johtaa hypervitaminoosiin, hyperkalsiuriaan tai hyperkalsemiaan. Hyperkalsemian oireita voivat olla ruokahaluttomuus, jano, pahoinvointi, oksentelu, ummetus, vatsakipu, lihasheikkous, väsymys, mielialamuutokset, polydipsia, polyuria, luukipu, nefrokalsinoosi, munuaiskivet ja vaikeissa tapauksissa rytmihäiriöt. Äärimmäisissä tapauksissa hyperkalsemia voi johtaa koomaan ja kuolemaan. Jatkuvasti korkeat kalsiumpitoisuudet voivat johtaa palautumattomaan munuaisvaurioon ja pehmytkudoksen kalkkeutumiseen.

Hyperkalsemian hoito: Kalsiumhoito on lopetettava. Lisäksi on lopettava tiatsididiureetti-, litium-, A-vitamiini-, D<sub>3</sub>-vitamiini- ja sydänglykosidihoito. Vatsantyhjennys potilaille, joilla on heikentynyt tajunnantaso. Nesteytys ja vakavuuden mukaan yksittäinen tai yhdistetty hoito loop-diureetilla, bisfosfonaatilla, kalsitoniinilla ja kortikosteroideilla. Seerumin elektrolyyttejä, munuaisten toimintaa ja nesteen poistumista on tarkkailtava. Vaikeissa tapauksissa EKG:tä ja keskuslaskimopainetta on seurattava.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Bisfosfonaatit, yhdistelmävalmisteet  
ATC-koodi: M05BB04

## Risedronaattinatrium:

Risedronaattinatrium on pyridinylibisfosfonaatti, joka sitoutuu luun hydroksiapatiittiin ja estää osteoklastien välittämää luun hajoamista. Luun aineenvaihdunta vähenee, kun taas osteoblastien aktiivisuus ja luun mineralisaatio säilyvät. Prekliinisissä tutkimuksissa risedronaattinatriumilla oli voimakasta osteoklastien toiminnalle vastakkaista, antiresorptiivista vaikutusta, joka annosriippuvaisesti lisäsi luumassaa ja biomekaanista luun vahvuutta. Risedronaattinatriumin vaikutus varmistettiin mittaamalla luun aineenvaihdunnan biokemiallisia merkkiaineita farmakodynaamisten ja kliinisten kokeiden aikana. Luun aineenvaihdunnan biokemiallisten merkkiaineiden vähenemistä havaittiin 1 kuukauden sisällä, ja se saavutti huippunsa 3–6 kuukaudessa. Luun aineenvaihdunnan biokemiallisten merkkiaineiden väheneminen oli samanlaista kerran viikossa otettavalla risedronaattinatrium 35 mg:n tabletilla ja päivittäin otettavalla risedronaattinatrium 5 mg:n tabletilla 12 kuukauden kohdalla.

### *Postmenopausaalisen osteoporoosin hoito:*

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

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

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

- Kahteen plasebokontrolloituun tutkimukseen (n=3661) osallistui alle 85-vuotiaita postmenopausaalisia naisia, joilla oli nikamamurtumia hoidon alkuvaiheessa. Risedronaattinatrium 5 mg/vrk annettuna 3 vuoden ajan vähensi uusien nikamamurtumien riskiä vertailuryhmään nähden. Naisilla, joilla oli ainakin 2 nikamamurtumaa, suhteellinen riski väheni 49 %, ja naisilla, joilla oli ainakin 1 nikamamurtuma, riski väheni 41 % (uusien nikamamurtumien esiintyvyys oli vastaavasti risedronaattinatriumilla 18,1 % ja 11,3 % sekä plasebolla 29 % ja 16,3 %). Hoidon vaikutus nähtiin jo ensimmäisen hoitovuoden lopussa. Etuja saatiin myös naisilla, joilla oli useita murtumia hoidon alkuvaiheessa. Risedronaattinatrium 5 mg/vrk vähensi myös vuotuista pituuden lyhenemistä vertailuryhmään verrattuna.
- Kahteen muuhun plasebokontrolloituun tutkimukseen osallistui postmenopausaalisia yli 70-vuotiaita naisia, joilla oli tai ei ollut nikamamurtumia hoidon alkuvaiheessa. Tutkimukseen osallistui 70–79-vuotiaita naisia, joilla oli reisiluun kaulan BMD T-score < -3 SD (valmistajan alue; -2.5 SD käyttäen NHANES III:a) 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 määritelty kliinisen käytännön sekä osteoporoosin nykyisten määritelmien perusteella:
  - Potilaiden alaryhmässä, jossa oli reisiluun kaulan BMD T-score ≤ - 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 osteoporoottien 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.

Kalsiumkarbonaatti/D<sub>3</sub>-vitamiini:

Kalsiumin puutteessa suun kautta otettava kalsiumlisä tukee luurangon remineralisaatiota. D<sub>3</sub>-vitamiini lisää kalsiumin imeytymistä suolesta.

Kalsiumin ja D<sub>3</sub>-vitamiinin antaminen ehkäisee lisäkilpirauhashormonin (PTH) määrän nousua, joka johtuu kalsiumin puutteesta ja aiheuttaa luuresorptiota.

Kliininen tutkimus laitoshoitopotilaille, jotka kärsivät D-vitamiinin puutteesta, osoitti, että päivittäinen 1000 mg kalsiumia/880 IU kolekalsiferolia sisältävien porerakeiden nauttiminen kuuden kuukauden ajan normalisoi D<sub>3</sub>-vitamiinin 25-hydroksyloituneen metaboliitin arvoa ja vähensi sekundaarista hyperparatyreoosia.

**Pediatriset potilaat:** Risedronaattinatriumin tehoa ja turvallisuutta tutkitaan meneillään olevassa tutkimuksessa 4-16 vuoden ikäisillä pediatriisilla potilailla, jotka sairastavat osteogenesis imperfectaa (synnynnäistä luutumisvajautta). 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. Kaiken kaikkiaan tulokset eivät tue risedronaattinatriumin käyttöä synnynnäistä luutumisvajautta sairastaville pediatriisille potilaille.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Risedronaattinatrium:

**Imeytyminen:** Suun kautta otetun risedronaattinatriumin imeytyminen on suhteellisen nopeaa ( $t_{\max} \sim 1$  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 ruuan kanssa. Hyötyosuus oli samaa luokkaa miehillä ja naisilla.

*Jakaantuminen:* Risedronaattinatriuminin vakaan tilan keskimääräinen jakaantumistilavuus on 6,3 l/kg ihmisillä. Plasman proteiineihin sitoutumisaste on noin 24 %.

*Metabolia:* Risedronaattinatriumin systeemisestä metaboliasta ei ole todisteita.

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

*Erityisryhmät:*

*Iäkkäät potilaat:* annoksen säätämistä ei tarvita.

*Asetyyლისისყილიჰაპონ/სტეროიდების კუთვნილი ტუღდუსკიპულააკების (NSAID) კარგად:*

Säännöllisesti asetyyლისისყილიჰაპონიä tai steroideihin kuuluvattomia tulehduskipulääkkeitä (NSAID) käyttävillä (vähintään kolmena päivänä viikossa) ylempään ruoansulatuskanavan haittavaikutusten ilmaantuvuus oli samaa luokkaa risedronaattinatriumilla hoidetuilla ja vertailuryhmässä.

**Kalsiumkarbonaatti:**

*Imeytyminen:* Porerakeiden sisältämä kalsiumsuola muuttuu liukenemisen aikana kalsiumsitraatiksi. Kalsiumsitraatti imeytyy hyvin, noin 30 %–40 % otetusta annoksesta.

*Jakaantuminen ja metabolia:* 99 % elimistön kalsiumista on kovassa luussa ja hampaissa. 1 % on solunsisäisessä ja -ulkoisessa nesteessä. Noin 50 % veren kalsiumin kokonaismäärästä on fysiologisesti aktiivisessa ionisoituneessa muodossa, josta 10 % on sitoutuneena sitraatteihin, fosfaatteihin ja muihin anioneihin ja loput 40 % on sitoutuneena proteiineihin, pääasiassa albumiiniin.

*Eliminaatio:* Kalsium eliminoiduu ulosteiden, virtsan ja hien mukana. Munuaisten kautta tapahtuva erityis riippuu glomerulussuodatuksesta ja kalsiumin takaisin imeytymisestä tubuluksista.

**D<sub>3</sub>-vitamiini:**

*Imeytyminen:* D<sub>3</sub>-vitamiini imeytyy helposti ohutsuolesta.

*Jakaantuminen ja metabolia:* Kolekalsiferoli ja sen metaboliitit kiertävät veressä tiettyyn globuliiniin sitoutuneena. Kolekalsiferoli muutetaan maksassa hydroksylaatiolla aktiiviseen 25-hydroksikolekalsiferolimuotoon. Sen jälkeen se muutetaan jälleen munuaisissa 1,25-hydroksikolekalsiferoliksi. 1,25-hydroksikolekalsiferoli on metaboliitti, joka vastaa kalsiumin lisääntyneestä imeytymisestä. D-vitamiini, joka ei metaboloidu, varastoituu rasva- ja lihaskudokseen

*Eliminaatio:* D-vitamiini erittyy ulosteisiin ja virtsaan.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

**Risedronaattinatrium:**

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 jyrksijöillä. Samanlaisia vaikutuksia on todettu muillakin bisfosfonaateilla. Myös alempiin hengitysteihin kohdistuvia vaikutuksia havaittiin pitkäaikaistutkimuksissa jyrksijöillä, 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, vaikkakin tietoja on saatavissa vain pienestä määrästä kaneja. Toksisuus emolle esti testauksen suuremmilla annoksilla. Genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimukset eivät osoittaneet erityistä riskiä ihmisille.

Kalsiumkarbonaatti/D<sub>3</sub>-vitamiini:

Eläinkokeissa on havaittu teratogeenisuutta annoksilla, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin terapeuttinen alue ihmisellä (ks. kohta 4.6). Saatavilla ei ole turvallisuuteen liittyvää muuta tietoa kuin mitä on esitetty valmisteyhteenvedon muissa osissa.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Kalvopäällysteinen tabletti:

*Tabletin ydin:*

laktoosimonohydraatti  
mikrokiteinen selluloosa  
krospovidoni  
magnesiumstearaatti.

*Kalvopäällyste:*

hypromelloosi  
makrogoli  
hyproloosi  
piidioksidi  
titaanidioksidi (E171)  
keltainen rautaoksidi (E172)  
punainen rautaoksidi (E172).

Porerakeet:

sitruunahappo, vedetön  
omenahappo  
glukonolaktoni  
maltodekstriini  
natriumsyklamaatti  
sakkariinatrium  
sorbitoli (E420)  
mannitoli (E421)  
glukonolaktoni  
dekstriini  
arabikumi  
sitruunaöljy  
limettiaromi  
riisitärkkelys  
kaliumkarbonaatti  
all-rac- $\alpha$ -tokoferoli  
soijaöljy, hydrattu  
gelatiini  
sakkaroosi  
maissitärkkelys.

## **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**

Pakkaus koostuu yhdistelmäpakkauksista, jotka sisältävät viikottaiset hoitoannokset (pahvikotelot).

Yksi viikon hoitoannos sisältää:

kirkkaan PVC/alumiinifolio -läpipainolevyn, joka sisältää yhden tabletin.

kuusi annospussia (laminoitu alumiinipaperifolio), jotka sisältävät porerakeita.

Pakkauskoot:

1 viikon hoitoannos: 1 x (1 kalvopäällysteinen tabletti + 6 annospussia porerakeita)

2 viikon hoitoannos: 2 x (1 kalvopäällysteinen tabletti + 6 annospussia porerakeita)

4 viikon hoitoannos: 4 x (1 kalvopäällysteinen tabletti + 6 annospussia porerakeita)

3 x 4 viikon hoitoannos: 12 x (1 kalvopäällysteinen tabletti + 6 annospussia porerakeita)

4 x 4 viikon hoitoannos: 16 x (1 kalvopäällysteinen tabletti + 6 annospussia porerakeita)

Kaikkia pakkauskokoja ei ole välttämättä myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

sanofi-aventis Oy  
Huopalahdentie 24  
00350 Helsinki

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

23053

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

10.10.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

25.8.2010