

## 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.

### *lääkkäät 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 minuuttiin 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. kurouma 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 ruokatorvipiperäisiä 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 kehittyi 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.

Epätavalliset reisiluun murtumat:

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

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

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-

intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tulisi käyttää tätä lääkettä.

#### **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 estrogeenilisän 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 metaboloidu 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 koneiden käyttökykyyn**

Risedronaattinatriumilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

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

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 suluissa): 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\*

#### Ruansulatuselimistö:

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 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 siedettävyysofiilit 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): ruansulatuselimistön 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 nekrolyysiä. 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. Prekliinisissä tutkimuksissa risedronaattinatriumilla oli voimakasta osteoklastin vastaista, antiresorptiivista aktiviteettia, joka annosriippuvaisesti lisäsi luumassaa ja biomekaanista luun vahvuutta. Risedronaattinatriumin vaikutus varmistettiin mittaamalla luun aineenvaihdunnan biokemiallisia merkkiaineita farmakodynaamisten ja kliinisten kokeiden aikana. Postmenopausaalisille naisille tehdyissä tutkimuksissa 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.

#### 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 -analyysiä.

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) 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 kliinisen 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 normaalilamellirakenne 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 pediatrisia 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 kliinisiä murtumia raportoitiin 30,9 %:lla risedronaattia saaneista potilaista ja 49,0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Tutkimuksen avoimen hoitjakson 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 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Suun kautta otetun annoksen 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 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.

### Erytisryhmät

lääkät potilaat: annoksen säätämistä ei tarvita.

Asetyylisalisyylihapon/steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttäjät: Säännöllisesti asetyylisalisyylihappoa tai steroideihin kuulumattomia tulehduskipulääkkeitä (NSAID) käytävillä (vähintään kolmena päivänä viikossa) ylemmän ruuansulatuskanavan 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 jyrsijöillä. Samanlaisia vaikutuksia on todettu muillakin bisfosfonaateilla. Myös alempiin hengitysteihin kohdistuvia vaikutuksia havaittiin pitkäaikaistutkimuksissa jyrsijöillä, mutta näiden kliininen merkitys on epäselvä. Lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa lähes kliinistä altistusta vastaavilla annoksilla havaittiin hoidettujen naarasrottien sikiöissä luutumishäiriöitä rintalastassa ja/tai kallossa ja hypokalsemiaa sekä kuolleisuutta 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.

*Kalvopäälyste:*

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**

Kirkaat 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**

14.8.2019