

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Optinate Combi D 1 000 mg/880 IE brusgranulat + 35 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dospåse brusgranulat innehåller 1 000 mg kalcium (i form av 2 500 mg kalciumkarbonat) och 22 mikrogram (880 IE) kolekalciferol (vitamin D₃).

Varje enterotablett innehåller 35 mg risedronatnatrium motsvarande 32,5 mg risedronsyra.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje dospåse brusgranulat innehåller 163 mg kalium, 1,7 mg sackaros och 1,1 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Brusgranulat:
Vitt brusgranulat.

Enterotablett:
Oval, gul enterotablett, märkt med "EC" på ena sidan.
Tablettens storlek är: bredd 13 mm, längd 6 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av postmenopausal osteoporos hos kvinnor med ökad risk för frakturer (se avsnitt 5.1). Optinate Combi D är endast avsedd för patienter där man utvärderat att mängderna kalcium och vitamin D₃ i preparatet anses ge ett adekvat tillskott av dessa ämnen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Optinate Combi D är ett kombinationspreparat med enterotabletter à 35 mg risedronat och dospåsar med kalcium/vitamin D₃ i samma förpackning.

Dosering

Rekommenderad dos för vuxna är 1 enterotablett med 35 mg risedronat oralt, en gång per vecka (dag 1). Detta följs av 1 dospåse kalcium/vitamin D₃ brusgranulat per dag i 6 dagar, med start dagen efter tablettens (dag 2-7). Enterotabletten ska intas samma veckodag varje vecka.

Doseringsmönstret upprepas varje vecka.

Den optimala behandlingstiden med bisfosfonater mot osteoporos är inte fastställd. Behovet av fortsatt behandling bör utvärderas kontinuerligt baserat på en individuell nytta-risk-bedömning

förvarje patient, i synnerhet efter en behandlingstid på 5 år eller mer.

Särskilda patientgrupper

Äldre:

Av de patienter som fick risedronat 35 mg enterotabletter i studier med postmenopausal osteoporos var 59 % 65 år och äldre, medan 13 % var 75 år och äldre. Inga generella skillnader avseende säkerhet och effekt observerades mellan dessa patienter och yngre patienter. Njurfunktionen hos äldre ska dock observeras (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Vitamin D₃ ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion, och halterna av kalcium och fosfat i blodet ska följas upp. Användningen av risedronatnatrium är kontraindicerad hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance lägre än 30 ml/minut) (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

Enterotabletterna ska tas peroralt på morgonen direkt efter frukost. Administrering vid fastande tillstånd kan leda till ökad risk för magsmärtor i övre delen av buken (se avsnitt 4.8 och 5.2).

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

Kalcium/vitamin D₃ (dospåsarna)

1 dospåse kalcium/vitamin D₃ ska tas en gång dagligen i 6 dagar, med start på dagen efter dosen med 35 mg risedronat i form av en enterotablett.

Innehållet i dospåsen ska hällas i ett glas vanligt vatten, blandas och drickas upp så fort det slutat att brusa.

Om en risedronat enterotablett missas, ska patienten instrueras att ta en enterotablett på morgonen efter den dag då misstaget uppdagades, i enlighet med doseringsanvisningarna. I detta fall ska patienten börja ta sina dospåsar med kalcium/vitamin D₃ först från och med dagen efter att den bortglömda enterotabletten tagits. Patienterna ska informeras om att de aldrig ska ta en enterotablett och en dospåse på samma dag.

Om patienten glömmer att ta en dospåse med kalcium/vitamin D₃, ska hen instrueras att fortsätta ta en dospåse dagligen med start på den dag då misstaget upptäcktes. Patienten ska instrueras att inte ta två dospåsar på samma dag. Om någon dospåse med kalcium/vitamin D₃ kvarstår i slutet av veckocykeln, ska den/de kasseras.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något annat hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Hypokalcemi (se avsnitt 4.4).

Gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

Sjukdomar och/eller tillstånd som orsakar hyperkalcemi och/eller hyperkalciuri.

Nefrolitiasis.

Hypervitaminos D.

4.4 Varningar och försiktighet

Läkemedel som innehåller polyvalenta katjoner (såsom kalcium, magnesium, järn och aluminium) stör absorptionen av bisfosfonater och ska ej intas samtidigt som risedronattabletter (se avsnitt 4.5). För att nå den avsedda effekten är strikt följsamhet till doseringsrekommendationerna nödvändig (se avsnitt 4.2).

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

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

Det finns begränsade data som stödjer effekten av bisfosfonater, inklusive risedronat hos personer med mycket hög ålder (>80år), se avsnitt 5.1.

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

Övre gastrointestinala biverkningar

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

- Hos patienter som har anamnes på besvär från matstrupen som förlänger övergången eller tömningstiden i matstrupen, t.ex. striktur eller akalasi
- Hos patienter som inte kan stanna i upprätt ställning i åtminstone 30 minuter efter att ha tagit enterotabletten
- Om risedronat ges till patienter som har eller nyligen har haft esofageala problem eller problem från övre delen av mag-tarmkanalen (inklusive diagnostiserad Barretts esofagus).

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

Osteonekros i käken

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

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

Under behandlingen bör dessa patienter om möjligt undvika invasiv tandvård. För patienter som utvecklar osteonekros i käken under bisfosfonatbehandling kan oralkirurgi förvärra tillståndet. För patienter som behöver genomgå tandingrepp finns inga tillgängliga data som ger stöd för att utsättning av bisfosfonat skulle minska risken för osteonekros i käken. Den behandlande läkarens kliniska bedömning bör ge underlag för en behandlingsstrategi för varje enskild patient baserad på en individuell risk-nyttabedömning.

Osteonekros i yttre hörselgången

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

Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid behandling med bisfosfonater, främst hos patienter som behandlats under lång tid mot osteoporos. Dessa tvärgående eller korta, sneda frakturer kan inträffa var som helst längs femur, från strax under den mindre trokantern till strax ovanför epikondylerna. Frakturerna inträffar efter minimalt eller inget trauma och en del patienter upplever smärta i lår eller ljumske, ofta förenat med röntgenologisk stressfraktur, veckor till månader före den kompletta femurfrakturen.

Frakturerna är ofta bilaterala, därför bör motsatt femur undersökas hos patienter som behandlats med bisfosfonater och som har ådragit sig en fraktur i femurskäftet. Dålig läkning av dessa frakturer har också rapporterats. Utsättning av bisfosfonatbehandling hos patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör övervägas i avvaktan på utvärdering av patienten och baseras på en individuell nytta-risk-bedömning.

Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att rapportera smärta i lår, höft eller ljumske och varje patient med sådana symtom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

Enterotabletterna med risedronat innehåller natrium

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

Kalciumkarbonat/vitamin D₃

Vitamin D₃ ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion och behandlingens inverkan på kalcium- och fosfatnivåerna i blodet ska följas upp. Risken för förkalkningar i mjukdelar ska observeras. Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion metaboliseras inte vitamin D i form av kolekalciferol på normalt vis, och någon annan typ av vitamin D bör därför användas (se avsnitt 4.3).

Vid långtidsanvändning ska kalciumnivåerna i urin och serum följas upp och njurfunktionen övervakas genom kontrollmätningar av serumkreatinin. Detta är särskilt viktigt hos äldre patienter med samtidig behandling med hjärtglykosider eller diuretika (se avsnitt 4.5) samt hos patienter med hög tendens till stenbildning. Dosen ska minskas eller behandlingen skjutas på om kalciumhalten i urinen överstiger 7,5 mmol/24 timmar (300 mg/24 timmar). Vid fall av hyperkalcemi eller tecken på nedsatt njurfunktion ska behandlingen med dospåsar innehållande kalcium/vitamin D₃ avbrytas.

Mängden vitamin D₃ i dospåsarna ska observeras vid förskrivning av något annat läkemedel med vitamin D. Eventuella ytterligare doser kalcium eller vitamin D ska tas under noggrann övervakning av läkare. I dessa fall är det nödvändigt att ofta kontrollera serumkalcium samt utsöndringen av kalcium i urinen.

Dospåsarna med kalcium/vitamin D₃ ska användas med försiktighet hos patienter med sarkoidos eftersom denna sjukdom innebär en risk för ökad metabolism av vitamin D till dess aktiva metabolit. Dessa patienter bör övervakas med avseende på kalciumhalten i serum och urin.

Försiktighet krävs vid administrering av dospåsarna med kalcium/vitamin D₃ till immobiliserade patienter med osteoporos. Detta på grund av en ökad risk för hyperkalcemi. Behandlingen med kalcium/vitamin D₃ kan avbrytas för en längre period av immobilisering, och behandlingen får återupptas först då patienten är rörlig igen.

Granulatet med kalcium/vitamin D3 innehåller sorbitol, sackaros, kalium och natrium.

Detta läkemedel innehåller 1,1 mg sorbitol per dospåse.

Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist. Kan vara skadligt för tänderna.

Detta läkemedel innehåller 4,2 mmol (163 mg) kalium per dospåse, vilket bör beaktas av patienter med reducerad njurfunktion eller patienter som ordinerats kaliumfattig kost.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Risedronatnatrium

Läkemedel som innehåller polyvalenta katjoner (såsom kalcium, magnesium, järn och aluminium) stör absorptionen av bisfosfonater och ska inte intas vid samma tidpunkt på dagen som risedronattabletter (se avsnitt 4.4).

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

Samtidig användning av enterotabletter med 35 mg risedronatnatrium och protonpumpshämmaren esomeprazol ökar risedronats biotillgänglighet. Den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) och AUC ökade med 60 % respektive 22 %, men den kliniska relevansen i form av ändringar av bentäthet(BMD) var inte statistiskt signifikant.

Om det anses lämpligt kan risedronatnatrium användas tillsammans med östrogentillskott.

Kalciumkarbonat/vitamin D₃

Tiaziddiuretika minskar utsöndringen av kalcium i urinen. På grund av en ökad risk för hyperkalcemi ska serumkalcium kontrolleras regelbundet under samtidigt bruk av tiaziddiuretika.

Systemiska kortikosteroider minskar upptaget av kalcium. En samtidig användning kan kräva en ökning av kalciumdosen.

Kalciumkarbonat kan störa upptaget av samtidigt administrerade tetracyklinpreparat. Preparat med tetracyklin ska därför ges minst två timmar före eller fyra till sex timmar efter en oral dos kalciumkarbonat/vitamin D₃.

Hyperkalcemi kan öka den toxiska effekten av digitalis och övriga hjärtglykosider (risk för arytmier) vid samtidig behandling med en kombination av kalcium och vitamin D₃. Sådana patienter behöver noggrann uppföljning av elektrokardiogram (EKG) och serumkalciumnivåer.

Om natriumfluorid används samtidigt ska det administreras minst tre timmar före intag av kalciumkarbonat/vitamin D₃ eftersom upptaget från magtarmkanalen kan försämrats.

Oxalsyra (finns i spenat och rabarber) och fytinsyra (finns i fullkornsspannmål) kan hämma absorptionen av kalcium genom att bilda olösliga föreningar tillsammans med kalciumjoner. Patienterna ska inte ta kalciumpreparat inom två timmar före eller efter ett intag av föda med en hög halt av oxalsyra eller fytinsyra.

En samtidig behandling med jonbytarhartser, såsom kolestyramin, eller laxermedel, såsom paraffinolja, kan minska det gastrointestinala upptaget av vitamin D.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Optinate Combi D är avsett för behandling av postmenopausala kvinnor och ska inte användas under graviditet eller i samband med amning.

Risedronatnatrium

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med risedronatnatrium saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Optinate Combi D får inte användas under graviditet.

Amning

Djurstudier tyder på att små mängder risedronatnatrium passerar över i bröstmjolk. Optinate Combi D ska inte användas av ammande kvinnor.

Fertilitet

Adekvata data avseende risedronats effekt på fertilitet saknas. Djurstudier har visat biverkningar vid doser signifikant högre än de som används hos människa (se avsnitt 5.3).

Kalciumkarbonat/vitamin D₃

Under pågående graviditet får det dagliga intaget inte överskrida 1 500 mg kalcium och 600 IE kolekalciferol (15 µg vitamin D₃). Det finns inga indikationer på att vitamin D i terapeutiska doser skulle vara teratogent hos människa.

Djurstudier har visat reproduktionstoxiska effekter vid höga doser vitamin D. Överdoser av kalcium och vitamin D ska undvikas hos gravida kvinnor, eftersom bestående hyperkalcemi har förknippats med biverkningar hos utvecklande foster. Kalcium och vitamin D₃ utsöndras i bröstmjolk. Optinate Combi D ska inte användas under graviditet eller amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Optinate Combi D har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Risedronatnatrium

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterats för risedronattabletter är biverkningar från magtarmkanalen så som buksmärta, diarré, dyspepsi, illamående, förstoppning, muskuloskeletal smärta och huvudvärk.

Tabell över biverkningar baserad på data från kliniska studier

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

Biverkningar som har rapporterats från fas III-studier på postmenopausala kvinnor med

osteoporos och som tros ha möjligt eller troligt samband med risedronatnatriumbehandlingen anges nedan enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1

Organsystemklass enligt MedDRA	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
<i>Infektioner och infestationer</i>		Influensa	
<i>Blodet och lymfsystemet</i>		Leukopeni, neutropeni	
<i>Immunsystemet</i>		Överkänslighet	
<i>Endokrina systemet</i>		Hyperparatyreoidism, sekundär	
<i>Metabolism och nutrition</i>		Hyperkalcemi	
<i>Psyksiska störningar</i>		Depression	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk	Yrsel, parestesi, hypoestesi	
<i>Ögon</i>		Irit*, okulär hyperemi, konjunktivit, dimsyn	
<i>Öron och balansorgan</i>		Vertigo	
<i>Blodkärl</i>		Blodvallning, hypotension	
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		Hosta	

<i>Magtarmkanalen</i>	Magsmärta, inklusive magsmärta i övre delen av buken och magsmärta i nedre delen av buken, förstoppning, dyspepsi, illamående, diarré, kräkning	Gastrit, gastrit orsakad av <i>Helicobacter</i> esofagit, dysfagi, duodenit, esofagussår, obehagskänsla i magen, utspänd buk, erosiv esofagit, erosiv gastrit, hematochezi, hyperklorhydri, eruktation, flatulens, atrofisk gastrit, GERD (gastroesofageal refluxsjukdom), gingivit, hemorrojdalknölar, hiatusbräck, melena, bukömhet, aftös stomatit, kolit, muntorrhet, fekal inkontinens, hypertrofi i magtarmslemhinnan, inflammation i magtarmkanalen, smärta i magtarmkanalen, oral hypestesi, svullna läppar, odynofagi, svullen tunga	Esofagusstriktur, glossit
<i>Lever och gallvägar</i>			Onormala leverfunktionsprover*
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Erytem, Henoch-Schönleins purpura, urtikaria, allergisk dermatit, pruritus, hudutslag	
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>	Muskuloskeletal smärta	Artralgi, ryggsmärta, muskelspasmer, myalgi, smärta i extremitet, skelettsmärta, muskeltrötthet, muskelsvaghet, nacksmärta, smärta i käke	
<i>Njurar och urinvägar</i>		Njursten	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtlar</i>		Ovarialcysta	

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni, frossa, utmattning, influensaliknande symtom, obehagskänsla i brösten, bröstsmärta, ansiktsödem, ödem, perifert ödem, smärta, feber	
Undersökningar		Minskat serumkalcium och serumfosfat, oregelbunden hjärtrytm, onormala urinprov, förhöjda transaminaser i blodet, förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet, förhöjd halt av paratyreoideahormon i blodet, ockult blod, minskad trombocyt mängd	

*Ingen relevant incidens från fas III-studier på osteoporospatienter; frekvensen baserar sig på biverkningar, laboratoriefynd och observationer vid återinsättning från tidigare kliniska studier.

Beskrivning av valda biverkningar

Magtarmkanalen

I fas III studien som jämförde risedronat 35 mg enterotabletter och daglig dosering med risedronatnatrium 5 mg (med omedelbar frisättning) rapporterade fler patienter som använde NSAID/acetylsalicylsyra övre gastrointestinala biverkningar än personer som inte tog NSAID/acetylsalicylsyra.

Frekvensen patienter som rapporterade sådana biverkningar var:

- 22,0 % hos NSAID/acetylsalicylsyra-användare mot 15,7 % hos de som inte använde NSAID/acetylsalicylsyra i gruppen som tog 35 mg risedronat omedelbart efter frukost
- 29,8 % hos NSAID acetylsalicylsyra-användare mot 15,3 % hos de som inte använde NSAID/acetylsalicylsyra i gruppen som tog 35 mg risedronat 30 minuter innan frukost
- 22,4 % hos NSAID/acetylsalicylsyra-användare mot 13,4 % hos de som inte använde NSAID/acetylsalicylsyra i gruppen som tog 5 mg risedronat med omedelbar frisättning innan frukost.

En högre frekvens av magsmärta i övre delen av buken observerades när risedronat 35 mg enterotabletter togs på fastande mage 30 minuter innan frukost.

Frekvensen av behandlingsrelaterade nedre gastrointestinala biverkningar var 22,1 % i gruppen som tog 35 mg risedronat omedelbart efter frukost, 20,1 % hos gruppen som tog 35 mg risedronat 30 minuter innan frukost och 15,6 % hos gruppen som tog 5 mg risedronat med omedelbar frisättning.

Efter marknadsintroduktion har följande biverkningar rapporterats

De biverkningar som anges nedan har grupperats enligt organsystem och klassificerats enligt frekvens på följande vis: 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 ($< 1/10\ 000$).

Organsystemklass enligt MedDRA	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Ögon</i>			Irit, uveit, orbital inflammation
<i>Lever och gallvägar</i>			Allvarlig leverfunktionsstörning (i de flesta fall har de patienter för vilka sådana störningar rapporterats även behandlats med andra preparat som är kända för att orsaka störningar i leverns funktion)
<i>Immunsystemet</i>			Anafylaktiska reaktioner
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Atypiska subtrokantära och diafysära frakturer (klasseffekt av bisfosfonater)	Osteonekros i yttre hörselgången (klasseffekt av bisfosfonater)	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>			Överkänslighet och hudreaktioner, inklusive angioödem och hudreaktioner med blåsbildning, en del allvarliga, inklusive enstaka rapporter gällande Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och leukocytoklastisk vaskulit; håravfall

Kalciumkarbonat/vitamin D₃

De biverkningar som anges nedan har grupperats enligt organsystem och klassificerats enligt frekvens på följande vis: 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 ($< 1/10\ 000$).

Organsystemklass enligt MedDRA	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
<i>Magtarmkanalen</i>			Förstoppning, flatulens, illamående, buksmärtor och diarré
<i>Metabolism och nutrition</i>		Hyperkalcemi och hyperkalciuri	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>			Pruritus, hudutslag och urtikaria

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Risedronatnatrium

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

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

Mjölk eller antacida innehållande magnesium, kalcium eller aluminium ska ges för att binda risedronat och minska absorptionen av risedronatnatrium.

Effekten av denna åtgärd för Optinate Combi D har inte utvärderats. Enterotablettformuleringen är mindre känslig för bindning av divalenta katjoner. Standardförfaranden för att behandla hypokalcemi, inklusive intravenös administrering av kalcium, kan förväntas återställa fysiologiska mängder joniserat kalcium och mildra tecken och symtom på hypokalcemi.

I fall av betydande överdosering kan magsköljning övervägas för att avlägsna icke-absorberat läkemedel, under förutsättning att magsköljningen utförs inom 30 minuter efter intaget.

Kalciumkarbonat/vitamin D₃

En överdos kan leda till hypervitaminos, hyperkalciuri och hyperkalcemi. Symtom på hyperkalcemi kan innefatta anorexi, törst, illamående, kräkningar, förstoppning, buksmärtor, muskelsvaghet, trötthet, psykiska störningar, polydipsi, polyuri, skelettsmärta, nefrokalkinos, njurstenar och, i svåra fall, hjärtarytmier. Extrem hyperkalcemi kan leda till koma och död. Bestående förhöjda nivåer av kalcium kan orsaka irreversibla njurskador och förkalkningar i mjukvävnad.

Behandling av hyperkalcemi

Behandlingen med kalcium måste avbrytas. Eventuell behandling med tiaziddiuretika, litium, vitamin A, vitamin D₃ och hjärtglykosider måste också avbrytas. Ventrikeltömning hos patienter med nedsatt medvetandegrad. Rehydrering och, beroende på överdosens allvarlighetsgrad, behandling med loopdiuretika, bisfosfonater, kalcitonin och kortikosteroider; antingen ensamma eller som kombination. Serumelektrolyter, njurfunktion och diures ska övervakas. I svåra fall ska EKG och venöst centraltryck följas upp.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel för behandling av bensjukdomar, Medel som påverkar

benvävnad och mineralisering, bisfosfonater. ATC-kod: M05BA07

Risedronatnatrium

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

Vid prekliniska studier uppvisade risedronatnatrium kraftig antiosteoklastisk och antiresorptiv aktivitet och ökade dosberoende benmassa och biomekanisk skeletthållfasthet. Aktiviteten av risedronatnatrium bekräftades genom mätning av biokemiska markörer för benomsättning vid farmakodynamiska och kliniska studier. I studier på postmenopausala kvinnor observerades minskningar i biokemiska markörer för benomsättning vid 3 månader och vid efterföljande tidpunkter. Minskningar i biokemiska markörer för benomsättning var liknande för andra risedronat 35 mg enterotabletter som togs en gång i veckan och risedronat 5 mg dagligen vid alla tidpunkter.

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling av postmenopausal osteoporos

Baserat på genomsnittlig förändring av BMD i ländrygg visade risedronat 35 mg enterotabletter (n=307 efter frukost och n=308 innan frukost) terapeutisk ekvivalens med risedronat 5 mg tabletter dagligen (n=307) i en tvåårig, dubbelblind, multicenterstudie av postmenopausala kvinnor med osteoporos.

Risedronat 35 mg enterotabletter som administrerades antingen innan eller efter frukost visade sig vara terapeutiskt ekvivalenta med risedronat 5 mg tabletter dagligen (formulering med omedelbar frisättning) i en tvåårig, dubbelblind multicenterstudie av postmenopausala kvinnor med osteoporos. Det primära effektmåttet i form av procentuell förändring jämfört med baseline för BMD i ländrygg (LS) vid vecka 52 nåddes. Sekundära effektmått inkluderade procentuell förändring jämfört med baseline för BMD i ländrygg vid vecka 104; icke-vertebrala frakturer vid vecka 104, vilket överensstämde med det primära effektmåttet; och förändringar i biokemiska markörer för benomsättning. Tabell 2 summerar analysen av det primära effektmåttet vid år 1 (primär analysgrupp) så väl som resultatet vid år 2 (Vecka 104 endpoint-grupp)

Tabell 2 BMD i ländrygg (LS)-Procentuell förändring från baseline vid 1 års- och 2 års-endpoint [a]			
	Risedronat 5 mg dagligen (omedelbar frisättning) N=307	Risedronat 35 mg enterotabletter en gång i veckan efter frukost N=307	Risedronat 35 mg enterotabletter en gång i veckan innan frukost N=308
Primär effekt (Last Observation Carried Forward, LOCF) vid 1 år [c]			
n	270	261	271
LS medelvärde (95 % CI)	3,1* (2,7; 3,5)	3,3* (2,9; 3,7)	3,4* (3,0; 3,8)
LS genomsnittlig skillnad [b] (95 % CI)		-0,2 (-0,8; 0,3)	-0,3 (-0,9; 0,3)
2-års endpoint [d]			
n	274	265	273
LS medelvärde (95 % CI)	4,1 (3,7; 4,6)	5,2 (4,7; 5,7)	5,1 (4,6; 5,6)

LS genomsnittlig skillnad [b] (95 % CI)		-1,1 (-1,8; -0,4)	-0,9 (-1,6; -0,2)
N=antal intention-to-treat-patienter (ITT-patienter) inom specificerad behandling; n= antal patienter med mätvärden vid baseline och vid besök. *indikerar en statistiskt signifikant skillnad jämfört med baseline beräknad från 95 % CI, icke-korrigerad för multipla jämförelser. [a] vid ett år och två års LOCF endpoint [b] LS genomsnittlig skillnad är behandling med 5 mg dagligen minus behandling med 35 mg en gång i veckan [c] Baserad på PE-grupp (alla ITT-patienter som hade analyserbara BMD-data för ländrygg både vid baseline och vid vecka 52 LOCF endpoint) [d] Baserat på Vecka 104 endpoint-grupp (alla ITT-patienter som hade analyserbara BMD-data för ländrygg både vid baseline och vid vecka 104 LOCF endpoint)			

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 låg 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=3661) omfattade postmenopausala kvinnor under 85 års ålder med kotfrakturer vid studiestart. Risedronatnatrium 5 mg per dag givet under 3 år minskade risken för nya kotfrakturer jämfört med kontrollgruppen. Hos kvinnor med åtminstone två eller en kotfraktur, var den relativa riskreduktionen 49 % respektive 41 % (incidensen av nya kotfrakturer med risedronatnatrium var 18,1 % och 11,3 %, med placebo 29,0 % och 16,3 %).
- Ytterligare två placebokontrollerade studier omfattade postmenopausala kvinnor över 70 år med eller utan kotfrakturer vid studiestart. Kvinnor 70-79 år med lårbenshals BMD T-score ≤ -3 SD ($-2,5$ SD med NHANES III (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 låg bentäthet vid lårbenshalsen. Statistisk signifikans för effekten av risedronat jämfört med placebo nåddes endast då de två behandlingsgrupperna 2,5 mg och 5 mg poolades. Följande resultat är endast baserade på en *a-posteriori* analys av undergrupper definierade genom klinisk praxis och aktuella definitioner av osteoporos:
 - I undergruppen med patienter med lårbenshals BMD T-score $\leq -2,5$ SD (NHANES III) och åtminstone en kotfraktur vid studiestart minskade risedronatnatrium givet under 3 år risken för höftfrakturer med 46 % jämfört med kontrollgruppen (incidensen av höftfrakturer i kombinerade risedronatnatrium 2,5 mg och 5 mg grupper var 3,8 % och 7,4 % för placebo).

Pediatrik population

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

Efter att den ettåriga randomiserade, dubbelblindade, placebokontrollerade fasen avslutats påvisades en statistiskt signifikant ökning av BMD i ländrygg hos risedronatgruppen jämfört med placebogruppen. Emellertid fann man ett ökat antal patienter med minst 1 ny morfometrisk (identifierad med röntgen) kotfraktur i risedronatgruppen jämfört med placebogruppen. Under

den ettåriga dubbelblindade fasen var andelen patienter som rapporterade en klinisk fraktur 30,9% i risedronatgruppen och 49,0% i placebogruppen. I den öppna fasen av studien då alla patienter fick risedronat (månad 12-36) rapporterades kliniska frakturer hos 65,3% av patienterna som initialt hade randomiserats till placebogruppen och 52,9% av patienterna som initialt hade randomiserats till risedronatgruppen.

Totalt sett stödjer resultaten inte användningen av risedronatnatrium hos pediatrika patienter med mild till måttlig osteogenesis imperfecta.

Kalciumkarbonat/vitamin D₃

Vid fall av kalciumbrist ger ett peroralt intag av kalciumtillskott stöd för remineraliseringen av skelettet. Vitamin D₃ ökar den intestinala absorptionen av kalcium.

Administrering av kalcium och vitamin D₃ motverkar den ökning av mängden paratyreoideahormon (PTH) som orsakas av kalciumbrist och som ökar benresorptionen.

En klinisk studie utförd hos patienter som vårdades på institution och som led brist på vitamin D har visat att ett dagligt intag av brusgranulat med 1 000 mg kalcium/880 IE kolekalciferol i sex månader normaliserade mängden 25-hydroxylerad metabolit av vitamin D₃ och minskade förekomsten av sekundär hyperparatyroidism.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Risedronatnatrium

Absorption

Tid till maximal koncentration (t_{max}) för risedronat 35 mg enterotabletter är ungefär 3 timmar när det ges på morgonen 4 timmar innan en måltid. Den relativa biotillgängligheten för risedronat 35 mg enterotablett som gavs efter en frukost med högt fettinnehåll var 2-4 gånger högre än för den motsvarande formuleringen med omedelbar frisättning som gavs 30 minuter innan en frukost med högt fettinnehåll.

Effekt av mat

Kombination med mat påverkade inte nämnvärt biotillgängligheten hos enterotabletterna.

Distribution

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

Metabolism

Det finns inga bevis för att risedronatnatrium metaboliseras systemiskt.

Eliminering

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

Särskilda patientgrupper

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig.

Acetylsalicylsyra/NSAID-användare

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

Kalciumkarbonat

Absorption

När det kalciumsalt som ingår i brusgranulatet löses upp omvandlas det till kalciumcitrat. Kalciumcitrat absorberas väl: cirka 30–40 % av den dos som administrerats.

Distribution och metabolism

99 % av det kalcium som finns i kroppen är koncentrerat till kroppens hårda skelett- och tandvävnad. Den resterande mängden på 1 % förekommer i intra- och extracellulära vätskor. Ungefär 50 % av den totala mängd kalcium som cirkulerar i blodet är i sin fysiologiskt aktiva jonform: ungefär 10 % bildar komplex med citrat, fosfat eller andra anjoner och resterande 40 % är bundet till proteiner (främst albumin).

Eliminering

Kalcium elimineras i feces, urin och svett. Njurutsöndringen beror på den glomerulära filtrationen och på reabsorptionen av kalcium i tubuli.

Vitamin D3

Absorption

Vitamin D absorberas väl ur tunntarmen.

Distribution och metabolism

Kolekalciferol och dess metaboliter cirkulerar i blodet bundna till ett specifikt globulin. Kolekalciferol omvandlas genom hydroxylering i levern till sin aktiva form, 25-hydroxikolekalciferol. Det omvandlas sedan vidare i njurarna till 1,25-dihydroxikolekalciferol. 1,25-dihydroxikolekalciferol är den metabolit som står för ökningen av kalciumabsorptionen. Den andel vitamin D som inte metaboliseras lagras i fett- och muskelvävnad.

Eliminering

Vitamin D utsöndras i feces och urin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Risedronatnatrium

Upprepad dostoxicitet

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

Resultat från en 13 veckors toxicitetsstudie med upprepad dosering i hundar som jämförde risedronat i enteroformulering med konventionell risedronatformulering visade en liknande toxicitetprofil för de två formuleringarna.

Reproduktionstoxicitet

En fertilitetsstudie i han- och honråttor visade inga biverkningar vid perorala doser på upp till 16 mg/kg/dag motsvarande en systemisk exponering (serum AUC 0-24 h) på ungefär 30 gånger högre än hos människa som fått en dos på 30 mg/dag. Vid högre doser sågs systemisk toxicitet, testikulär atrofi och reducerad fertilitet hos hanråttor, men dessa effekter har sannolikt ingen klinisk relevans.

I reproduktionstoxikologiska studier vid exponeringar nära klinisk exponering sågs ossifikationsförändringar i sternum och/eller skallen hos foster från behandlade råttor samt hypokalcemi och dödsfall hos dräktiga honor som tilläts föda. Det fanns inga bevis för teratogenes vid 3,2 mg/kg/dag hos råttor och 10 mg/kg/dag hos kanin, dock var data tillgängliga endast på ett mindre antal kaniner. Maternell toxicitet förhindrade studier av högre doser.

Studier avseende genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Kalciumkarbonat/vitamin D₃

Vid doser avsevärt högre än det terapeutiska dosintervallet för människa har teratogenicitet observerats i djurstudier (se avsnitt 4.6). Det finns ingen ytterligare information av betydelse för säkerhetsbedömningen utöver vad som anges i andra delar av produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa (E460)
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri
Dinatriumedetat
Natriumstärkelseglykolat
Stearinsyra
Magnesiumstearat (E470b)

Tabletthölje:

Metakrylsyra-etylakrylsampolymer (1:1)
Trietylцитrat (E1505)
Talk (E553b)
Gul järnoxid (E172)
Simetikon
Polysorbat 80 (E433)

Brusgranulat:

Citronsyra
Äppelsyra (E296)
Glukonolaktos
Maltodextrin
Natriumcyklamat (E952)
Sackarinnatrium (E954)
Citronarom (innehåller sorbitol)
Risstärkelse
Kaliumkarbonat (E501)
All-rac-alfa-tokoferol
Modifierad stärkelse
Sackaros

Natriumaskorbat
Medellångkedjiga triglycerider
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Detta läkemedel tillhandahålls som ett kombinationspreparat med enterotabletter i blister och brusgranulat i dospåsar.

Förpackningarna innehåller månadsenheter.

Varje månadsenhet innehåller:

Ett blister av klar PVC/aluminiumfolie med 4 tabletter + 24 dospåsar (av laminerad aluminium/papper-folie) med brusgranulat.

Förpackningsstorlekar:

1 månadsenhet: 1 x (4 enterotabletter + 24 dospåsar med brusgranulat)

3 månadsenheter: 3 x (4 enterotabletter + 24 dospåsar med brusgranulat)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Theramex Ireland Limited
Kilmore House
Park Lane, Spencer Dock
Dublin1
D01 YE64
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60564

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2021-06-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-12-20