

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Optinate Septimum 35 mg enterotabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

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).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad dos för vuxna är en Optinate Septimum 35 mg enterotablett peroralt en gång i veckan. Tabletten ska intas samma veckodag 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 för varje 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.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion. Användningen av risedronatnatrium är kontraindicerad hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance lägre än 30 ml/minut) (se avsnitt 4.3 och 5.2).

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)

Administreringssätt

Optinate Septimum 35 mg enterotabletter 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).

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

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

Vid missad dos ska patienter instrueras att ta en tablett den dag då misstaget uppdagas. Patienten ska sedan återgå till att ta en tablett i veckan på den veckodag som tabletten normalt intas på. Två tabletter ska inte tas på samma dag.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Hypokalcemi (se avsnitt 4.4).

Graviditet och amning.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Läkemedel som innehåller polyvalenta katjoner (såsom kalcium, magnesium, järn och aluminium) stör absorptionen av bisfosfonater och skall 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 äldre (>80 år), se avsnitt 5.1.

Hypokalcemi skall 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 tabletten
- Om risedronat ges till patienter som har eller som nyligen har haft esofageala problem eller problem från övre delen av mag-tarmkanalen (inklusive diagnostiserad Barretts esofagus).

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

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

Under behandlingen bör dessa patienter om möjligt undvika invasiv tandvård. För patienter som utvecklar osteonekros i käken under bisfosfonatbehandling, kan oralkirurgi förvärra tillståndet. 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 femurskaftet. 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 symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som innehåller polyvalenta katjoner (såsom kalcium, magnesium, järn och aluminium) stör absorptionen av bisfosfonater och skall ej intas vid samma tidpunkt på dagen som risedronat-tabletter (se avsnitt 4.4).

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

Samtidig användning av risedronatnatrium 35 mg enterotabletter 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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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.

Amning

Djurstudier tyder på att små mängder risedronatnatrium passerar över i bröstmjolk. Risidronatnatrium skall inte användas under graviditet eller av ammande kvinnor.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Risidronatnatrium har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Tabell över biverkningar baserad på data från kliniska studier

Risidronatnatrium 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 risidronatnatriumbehandlingen anges nedan enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$).

Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1

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

Magtarmkanalen	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
Lever och gallvägar			Onormala leverfunktionsprover*
Hud och subkutan vävnad		Erytem, Henoch-Schönleins purpura, urtikaria, allergisk dermatit, pruritus, hudutslag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletala smärta	Artralgi, ryggsmärta, muskelspasmer, myalgi, smärta i extremitet, skelettsmärta, muskeltrötthet, muskelsvaghet, nacksmärta, smärta i käke	
Njurar och urinvägar		Njursten	
Reproduktionsorgan och bröstkörtlar		Ovarialcysta	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni, köldrysning, utmattning, influensaliknande symtom, obehagskänsla i bröstet, bröstsmärta, ansiktsödem, ödem, perifert ödem, smärta, feber	

Undersökningar		Minskat serumkalcium och serumfosfat, oregelbunden hjärtrytm, onormala urinprov, förhöjt transaminas i blod, förhöjt alkaliskt fosfatas i blod, förhöjt PTH (parathormoner) i blod, ockult blod, minskad trombocyträkning	
----------------	--	---	--

*Ej incidens från fas III-studier på osteoporospatienter; frekvensen baserar sig på laboratoriefynd och biverkningsobservationer 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/aspirin övre gastrointestinala biverkningar än personer som inte tog NSAID/aspirin.

Frekvensen patienter som rapporterade sådana biverkningar var:

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

En högre frekvens av magsmärtor 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 marknadsföring har följande biverkningar rapporterats

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

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

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data):

Ögon:

Irit, uveit, orbital inflammation

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Osteonekros i käken

Hud och subkutan vävnad:

Överkänslighets- och hudreaktioner, inklusive angioödem och bullösa hudreaktioner, varav vissa allvarliga inklusive enstaka fall av Stevens Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och leukocytoklastisk vaskulit
Håravfall.

Immunsystemet:

Anafylaktiska reaktioner

Lever och gallvägar:

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

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

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

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

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

Effekten av denna åtgärd för Optinate Septimum 35 mg enterotabletter har inte utvärderats. Formuleringen av Optinate Septimum 35 mg enterotabletter 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 symptom på hypokalcemi.

I fall av betydande överdosering kan magsköljning övervägas för att avlägsna icke absorberat risedronatnatrium.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel för behandling av bensjukdomar, Medel som påverkar benvävnad och mineralisering, bisfosfonater. ATC-kod: M05BA07

Verkningsmekanism

Risedronatnatrium är en pyridinylbisfosfonat som binds till hydroxiapatit i skelettet och hämmar osteoklastförmiddad 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 Optinate Septimum 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 var låga vid studiestart).

Den absoluta och relativa risken för nya höft- och kotfrakturer uppskattades genom användning av "tid-till-första-fraktur"-analys.

- Två placebokontrollerade studier (n=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).

Pediatrisk 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 moderat osteogenesis imperfecta. I denna studie fick patienter som vägde 10-30 kg, 2,5 mg risedronat dagligen och patienter som vägde mer än 30 kg fick 5 mg risedronat dagligen.

Efter att den ettåriga randomiserade, 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 en 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 moderat osteogenesis imperfecta.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Tid till maximal absorption (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 ges 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 (se avsnitt 4.5).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Upprepad dostoxicitet

I toxikologiska studier i råtta och hund sågs dosberoende levertoxiska effekter av risedronatnatrium, i första hand som enzymstegringar med histologiska förändringar hos råtta. Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd. Testistoxicitet förekom hos råtta och hund vid 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 toxicitetsprofil 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 råtta 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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

Dinatriumedetat

Natriumstärkelseglykolat

Stearinsyra

Magnesiumstearat (E470b)

Tabletthölje:

Metakrylsyra-etyl-akrylsampolymer (1:1)

Trietylcitrat (E1505)
Talk (E553b)
Gul järnoxid (E172)
Simetikon
Polysorbat 80 (E433)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bliester av klar PVC/aluminiumfolie i kartong. Blistern i förpackningen innehåller 1, 2, 4, 10, 12 eller 16 tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

53583

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-11-28
Datum för den senaste förnyelsen: 2021-10-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-12-20