

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Risedronate Bluefish 35 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt: Varje filmdragerad tablett innehåller 1,9 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med en diameter på 11,2 mm, en tjocklek på 5,0 mm och präglad med "35" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av postmenopausal osteoporos, för att minska risken för vertebrala frakturer.

Behandling av etablerad postmenopausal osteoporos, för att minska risken för höftfrakturer (se avsnitt 5.1).

Behandling av osteoporos hos män med hög risk för frakturer (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

Absorptionen av risedronatnatrium påverkas av föda och för att tillförsäkra en tillräcklig absorption skall patienten inta tabletten:

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

Vid missad dos ska patienter instrueras att en tablett ska tas 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.

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

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

Äldre:

Ingen dosjustering krävs eftersom biotillgänglighet, distribution och elimination var liknande hos äldre (>60 år) jämfört med yngre personer. Det har också visats hos postmenopausal population från 75 års ålder och uppåt.

Nedsatt njurfunktion:

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med milt 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 effekt och säkerhet (se även avsnitt 5.1).

Administreringssätt

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

4.3 Kontraindikationer

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

Hypokalcemi (se avsnitt 4.4).

Graviditet och amning.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Mat, dryck (förutom vanligt vatten) och läkemedel som innehåller polyvalenta katjoner (såsom kalcium, magnesium, järn och aluminium) stör absorptionen av bisfosfonater och skall ej intas samtidigt som risedronatnatrium (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 (BMD) 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).

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 esofagala problem eller problem från övre gastrointestinalkanalen (inklusive diagnostiserad Barretts esofagus).

Förskrivare skall för patienterna understryka vikten av att vara uppmärksam på doseringsinstruktionerna samt uppmana dem att vara vaksamma på alla tecken eller symtom på esofagal reaktion. Patienterna bör instrueras att söka medicinsk hjälp i tid om de utvecklar symtom på esofagal irritation så som dysfagi, sväljsmärter, retrosternala smärter eller ny/förrädd halsbränna.

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 lumske, 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 lumske och varje patient med sådana symptom bör utredas med frågeställningen inkomplett femurfraktur

Hypokalcemi skall behandlas innan terapi med risedronatnatrium påbörjas. Behandling av andra rubbningar i skelett och mineralmetabolism (tex. funktionsrubbning på bisköldkörteln, D-hypovitaminos) kan påbörjas samtidigt som behandling med risedronatnatrium inleds.

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 lämpligförebyggande 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 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.

Risedronate Bluefish innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller malabsorption av glukos-galaktos.

Risedronate Bluefish innehåller natrium. Risedronate Bluefish innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 35 mg tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier har utförts, men inga kliniskt relevanta interaktioner med andra läkemedel upptäcktes under de kliniska studierna. I fas III-studier med daglig dosering av risedronatnatrium vid osteoporos, rapporterades användning av acetylsalicylsyra eller NSAID hos 33 % respektive 45 % av patienterna. I fas III-studien för dosering en gång i veckan på

postmenopausala kvinnor, rapporterades användning av acetylsalicylsyra eller NSAID hos 57 % respektive 40 % av patienterna. 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.

Om det anses lämpligt kan risedronatnatrium användas tillsammans med östrogentillskott (gäller endast för kvinnor).

Samtidigt intag av läkemedel innehållande polyvalenta katjoner (t ex kalcium, magnesium, järn och aluminium) stör upptaget av risedronatnatrium (se avsnitt 4.4).

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med risedronatnatrium saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3). Risken för människa är okänd.

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Risedronatnatrium har studerats i kliniska fas III-studier med över 15 000 patienter.

Huvuddelen av biverkningarna i de kliniska studierna var milda till måttliga i allvarlighetsgrad och krävde vanligtvis inte att behandlingen avslutades.

Biverkningar har rapporterats från fas III-studier på postmenopausala kvinnor med osteoporos, vilka behandlats med risedronat 5 mg dagligen (n=5 020) eller placebo (n=5 048) i upp till 36 månader. Nedanstående biverkningar har möjligt eller troligt samband med risedronatnatriumbehandlingen. Följande frekvenskategorier används (inom parentes anges incidensen i risedronatnatriumgruppen jämfört med placebogruppen): mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$).

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanlig: huvudvärk (1,8 % mot 1,4 %)

Ögon:

Mindre vanlig: irit*

Magtarmkanalen:

Vanlig: förstoppning (5,0 % mot 4,8 %), dyspepsi (4,5 % mot 4,1 %), illamående (4,3 % mot 4,0 %), buksmärta (3,5 % mot 3,3 %), diarré (3,0 % mot 2,7 %)

Mindre vanlig: gastrit (0,9 % mot 0,7 %), esofagit (0,9 % mot 0,9 %), dysfagi (0,4 % mot 0,2 %), duodenit (0,2 % mot 0,1 %), esofagussår (0,2 % mot 0,2 %)

Sällsynta: glossit ($< 0,1$ % mot 0,1 %), esofagusstriktur ($< 0,1$ % mot 0,0 %)

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Vanlig: muskuloskeletala smärta (2,1 % mot 1,9 %)

Undersökningar:

Sällsynt: abnorma leverfunktionstester*

* Ingen incidens från fas III-studier på osteoporospatienter; frekvensen baserar sig på laboratoriefynd och biverkningsobservationer från tidigare kliniska studier.

I en ettårig, dubbelblind, multicenterstudie som jämförde risedronatnatrium 5 mg dagligen (n=480) och risedronatnatrium 35 mg en gång i veckan (n=485) hos postmenopausala kvinnor med osteoporos, var de allmänna säkerhets- och tolerabilitetsprofilerna likartade. Därutöver har följande biverkningar med möjligt eller troligt samband enligt prövare rapporterats (incidens högre i risedronat 35 mg gruppen än i risedronatnatrium 5 mg gruppen): gastrointestinala problem (1,6 % mot 1,0 %) och smärta (1,2 % mot 0,8 %).

I en två-årig studie på män med osteoporos var övergripande säkerhet och tolerabilitet likartad mellan behandlad grupp och placebogrupp. Biverkningarna var överensstämmande med de som tidigare observerats hos kvinnor.

Laboratorievärden: Tidig, övergående, asymptomatisk och lindrig minskning av serumkalций och fosfatnivåer har observerats hos vissa patienter.

Därutöver har följande biverkningar rapporterats efter godkännande för försäljning (frekvens okänd):

Ögon:

Irit, uveit

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Osteonekros i käken

Hud och subkutan vävnad:

Överkänslighets- och hudreaktioner, inklusive angioödem, generaliserat utslag, urtikaria och bullösa hudreaktioner, varav vissa allvarliga inklusive enstaka fall av Stevens Johnsons syndrom och 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.

Efter marknadsföring har följande biverkningar rapporterats:

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

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

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 Överdoser

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 skall ges för att binda risedronat och minska absorptionen av risedronatnatrium. I fall av betydande överdosering kan magsköljning övervägas för att avlägsna icke absorberat risedronat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Bisfosfonater
ATC-kod: M05BA07

Risedronatnatrium är en pyridinylbisfosfonat som binder till hydroxiapatit i skelettet och hämmar osteoklastförmiddad benresorption. Benomsättningen sänks, medan osteoblastaktivitet och benmineralisering bibehålls. Vid prekliniska studier uppvisade risedronatnatrium kraftig antiosteoklast 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 inom 1 månad och var maximala inom 3-6 månader. Minskningar i biokemiska markörer var likartade för risedronatnatrium 35 mg en gång i veckan och 5 mg dagligen efter 12 månaders behandling. I en studie på män med osteoporos observerades minskningar av biokemiska markörer för benomsättning vid första tidpunkt efter 3 månader och med fortsatt observation vid 24 månader.

Behandling av postmenopausal osteoporos:

Ett antal riskfaktorer såsom låg benmassa, låg BMD, tidig menopaus, rökning samt osteoporos i släkten associeras med postmenopausal osteoporos. Den kliniska konsekvensen av osteoporos är frakturer. Risken för frakturer ökar med antalet riskfaktorer.

Baserat på effekter på genomsnittlig förändring av BMD i ländryggen visade risedronatnatrium 35 mg en gång i veckan (n=485) terapeutisk ekvivalens med 5 mg dagligen (n=480) i en ettårig, dubbelblind, multicenterstudie av postmenopausala kvinnor med osteoporos.

Det kliniska programmet för risedronatnatrium en gång dagligen studerade effekten av risedronatnatrium vid risk för höft- och kotfrakturer och innefattade postmenopausala kvinnor studerade tidigt och sent efter menopaus, med eller utan fraktur. Dagliga doser på 2,5 mg och 5 mg studerades och alla grupper, inklusive kontrollgrupperna, fick kalcium och vitamin D (om nivåerna var låga vid studiestart). Den absoluta och relativa risken för nya höft- och kotfrakturer uppskattades genom användning av "tid-till-första-fraktur"-analys.

- Två placebokontrollerade studier (n=3 661) omfattade postmenopausala kvinnor under 85 års ålder med kotfrakturer vid studiestart. Risedronatnatrium 5 mg per dag givet under 3 år minskade risken för nya kotfrakturer jämfört med kontrollgruppen. Hos kvinnor med åtminstone 2 eller 1 kotfraktur, var den relativa riskreduktionen 49 % respektive 41 % (incidensen av nya kotfrakturer med risedronatnatrium var 18,1 % och 11,3 %, med placebo 29,0 % och 16,3 %). Behandlingseffekten var synlig redan i slutet av det första behandlingsåret. Effekt visades också hos kvinnor med multipla frakturer vid studiestart. Risedronatnatrium 5 mg dagligen minskade också årlig längdminskning jämfört med kontrollgruppen.
- 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 (tillverkarens spann, dvs. -2,5 SD med NHANES III) och åtminstone en ytterligare riskfaktor inkluderades. Kvinnor ≥ 80 år kunde inkluderas i den mån de hade åtminstone en icke

skelettbounden riskfaktor för höftfraktur eller låg BMD 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 och 5 mg grupperna var 3,8 % och för placebo 7,4 %).

- Data visar att ett mer begränsat skydd än detta kan ses hos äldre (≥ 80 år). Detta kan bero på att betydelsen av icke skelettbundna faktorer för höftfrakturer ökar med åldern.

I dessa studier visade data analyserade som ett sekundärt effektmått (endpoint) en minskning av risken för nya kotfrakturer hos patienter med låg lårbenshals BMD utan kotfraktur och hos patienter med låg lårbenshals BMD med eller utan kotfraktur.

- Risedronatnatrium 5 mg per dag givet under 3 år ökade BMD i ländrygg, lårbenshals, trokanter och handled och BMD av mittdiafysradius bibehölls jämfört med kontrollgruppen.
- Efter 3 år med behandling med risedronatnatrium 5 mg dagligen gjordes en ettårsuppföljning utan behandling. Denna visade en snabb tillbakagång av den hämmande effekten av risedronatnatrium på benomsättningshastigheten.
- Benbiopsiprover från postmenopausala kvinnor som behandlats med risedronatnatrium 5 mg per dag i 2 till 3 år visade en förväntad, måttlig minskning av benomsättning. Ben som bildades under behandlingen med risedronatnatrium hade normal lamellstruktur och benmineralisering. Dessa data tillsammans med en minskning av incidensen av osteoporosrelaterade kotfrakturer hos kvinnor med osteoporos tycks inte visa någon skadlig effekt på benkvaliteten.
- Endoskopiska fynd från ett antal patienter med ett antal måttliga till allvarliga gastrointestinala besvär i både risedronatnatrium och kontrollgruppen gav inga belägg för behandlingsrelaterade ulcerationer i ventrikel, duodenum eller esofagus i någon av grupperna även om duodenit var en sällsynt observation i risedronatnatrium-gruppen.

Behandling av osteoporos hos män:

Risedronatnatrium 35 mg en gång i veckan visade effekt hos män med osteoporos (åldersintervall 36 till 84 år) i en två-årig, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 284 patienter (risedronatnatrium 35 mg n=191). Alla patienter fick tillägg av kalcium och vitamin D.

Ökningar av BMD observerades så tidigt som 6 månader efter behandlingsstart med risedronatnatrium. Risedronatnatrium 35 mg en gång i veckan gav ökning av BMD i ländrygg, lårbenshals, trokanter och höft jämfört med placebo efter 2 års behandling. Effekt mot frakturer undersöktes inte i denna studie. Effekten på ben (ökning av BMD och minskning av BTM) av risedronatnatrium är likartad hos män och kvinnor.

Pediatrisk population:

Säkerheten och effekten hos risedronatnatrium har undersökts i en 3 årig studie (en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter, parallell gruppstudie med ett års duration följt av en 2 års open label behandling) till pediatrika patienter med mild till måttlig osteogenesis imperfecta i åldern 4-16 år. I denna studie fick patienterna som vägde mellan 10-30 kg 2,5 mg risedronat dagligen och de som vägde mer än 30 kg fick 5 mg risedronat dagligen.

Efter slutförandet av den ettåriga randomiserade, dubbelblindade, placebokontrollerade fasen, påvisades en statistiskt signifikant ökning av BMD i ländryggen hos risedronatgruppen jämfört med placebogruppen och ett ökat antal patienter med åtminstone en ny morfometrisk ryggradsfraktur (identifierad med röntgen) sågs i risedronatgruppen jämfört med placebogruppen. Under den ettåriga dubbelblindade perioden, var andelen patienter som rapporterade kliniska frakturer 30,9% i risedronatgruppen och 49,0% i placebogruppen.

I den öppna fasen (open label) då alla patienter fick risedronat (månad 12 till 36), rapporterades kliniska frakturer av 65,3% av patienterna som initialt randomiserades till placebogrupper och av 52,9% av patienterna som initialt randomiserades till risedronatgruppen. Totalt sett stöder inte resultaten användning av risedronatnatrium hos barn med mild till måttlig osteogenesis imperfecta.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption: Absorptionen efter en oral dos är relativt snabb ($t_{\max}$ ~1 timme) och är oberoende av dos i det område som studerades (singeldosstudie, 2,5 till 30 mg; multipla dosstudier, 2,5 till 5 mg dagligen och upp till 50 mg doserat en gång i veckan). Medelvärde för oral biotillgänglighet för tablett är 0,63 % och minskar då risedronatnatrium administreras tillsammans med föda. Biotillgängligheten var liknande hos män och kvinnor.

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

Metabolism: Det finns inga belägg för att risedronatnatrium metaboliseras systemiskt.

Elimination: 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 riskgrupper

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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologiska studier i rått och hund sågs dosberoende levertoxiska effekter av risedronatnatrium, i första hand som enzymstegringar med histologiska förändringar hos rått. Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd. Testistoxicitet förekom hos rått 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. 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 belägg för teratogenes vid 3,2 mg/kg/dag hos rått och 10 mg/kg/dag hos kanin, dock var data tillgängliga endast på ett mindre antal kaniner. Maternell toxicitet förhindrade studie av högre doser. Studier avseende genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Pregelatiniserad majsstärkelse

Mikrokristallin cellulosa

Krospovidon

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos

Laktosmonohydrat

Titandioxid (E171)

Makrogol 4000

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Transparenta PVC/PE/PVDC/Aluminiumblister.

Förpackningsstorlekar: 4 och 12 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bluefish Pharmaceuticals AB

P.O. Box 49013

100 28 Stockholm

Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43286

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2011-01-14

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-10-12