

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Risendros 35 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 35 mg risedronaatnaatriumi, mis on võrdne 32,5 mg risedroonhappega.

INN. *Acidum risedronicum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Oranžid, ümmargused, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, diameetriga 9,0...9,2 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Postmenopausaalse osteoporoosi ravi, et vähendada lülisamba murdude riski.
- Postmenopausaalse osteoporoosi ravi, et vähendada reieluu proksimaalse osa murdude riski (vt lõik 5.1).
- Osteoporoosi ravi luumurru kõrge riskiga meestel (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Soovitav annus täiskasvanutele on üks 35 mg tablett üks kord nädalas suukaudselt. Tablett tuleb võtta igal nädalal samal nädalapäeval. Toit mõjutab risedronaatnaatriumi imendumist, mistõttu peavad patsiendid piisava imendumise tagamiseks võtma Risendros 35 mg tablette vähemalt 30 minutit enne päeva esimest toidukorda, muude ravimite manustamist või joomist (v.a puhas vesi).

Patsientidele peab selgitama, et kui üks annus jääb võtmata, tuleb võtta üks Risendros 35 mg tablett sel päeval, mil võtmata jäänud tablett meenub. Siis peaksid patsiendid pöörduma tagasi ühe tableti võtmise juurde kord nädalas päeval, mil tavaliselt tablett võetakse. Kunagi ei tohi võtta kahte tabletti samal päeval.

Tabletid tuleb tervena alla neelata, neid ei tohi imeda ega närida. Risendros 35 mg tablette tuleb võtta püstises asendis koos klaasitäie puhta veega (vähemalt 120 ml), et hõlbustada ravimi liikumist makku. Patsiendid ei tohi 30 minuti jooksul pärast tableti võtmist pikali heita (vt lõik 4.4).

Kui toit ei sisalda piisavalt kaltsiumi ja D-vitamiini, peab kaaluma nende täiendavat manustamist.

Optimaalne bisfosfonaatravi kestus osteoporoosi korral ei ole määratud. Ravi jätkamise vajadust tuleb taashinnata perioodiliselt kaaludes Risendros 35 mg võimalikke riske ja kasu individuaalsetele patsientidele, eriti viie või enama kasutusaasta järel.

Eakad:

Kuna ravitav sihtgrupp on postmenopausiealised naised, ei ole annuse kohandamine vajalik. See kehtib ka üle 75-aastastele ja eakamate patsientide kohta.

Neerukahjustus:

Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse korral ei ole annuse kohandamine vajalik. Risedronaat on vastunäidustatud raskekujulise neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Lapsed:

Risedronaatnaatriumi ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel efektiivsuse ja ohutuse ebapiisavate andmete tõttu (vt ka lõik 5.1).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus risedronaatnaatriumi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Hüpokaltseemia (vt lõik 4.4).

Rasedus ja imetamine.

Raskekujuline neerukahjustus (kreatiniini kliirens <30 ml/min).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Toit, joogid (v.a puhas vesi) ja mitmevalentseid katioone (nt kaltsiumi, magneesiumi, rauda ja alumiiniumi) sisaldavad ravimid mõjutavad bisfosfonaatide imendumist ning neid ei tohi võtta samal ajal Risendros 35 mg tabletiga (vt lõik 4.5). Soovitud toime saavutamiseks peab annustamissoovitusi rangelt järgima (vt lõik 4.2).

Bisfosfonaatide tõhusus osteoporoosi ravis on seotud madala luutiheduse ja/või varasema luumurruga olemasoluga. Kõrge iga või kliinilised riskifaktorid luumurdude tekkeks üksi ei ole piisavaks põhjuseks osteoporoosi ravi alustamiseks bisfosfonaadiga.

Tõendid bisfosfonaatide, sh risedronaadi, efektiivsuse kohta väga eakatel (üle 80-aastased) on piiratud (vt lõik 5.1).

Bisfosfonaate on seostatud söögitoru põletiku, gastriidi, söögitoru haavandite ja mao-kaksteistsõrmiku haavandite tekkega. Seetõttu on vajalik ettevaatus:

- Patsientidel, kellel on esinenud söögitoruga seotud häireid, mis aeglustavad söögitoru läbimist või tühjendamist, nt ahenemine või akalaasia.
- Patsiendid, kes ei ole suutelised olema püstiasendis vähemalt 30 minutit pärast tableti võtmist.
- Kui risedronaati antakse patsientidele, kellel on äge või hiljutine söögitoru või gastrointestinaaltrakti ülemise osa probleem (sh teadaolev Barretti söögitoru).

Ravimit välja kirjutav arst peab rõhutama annustamisjuhiste järgimise tähtsust ja valvsust ükskõik milliste võimalike söögitoru nähtude ja sümptomite osas. Patsiente tuleb juhendada otsima õigeaegset meditsiinilist abi juhul, kui neil tekivad söögitoru ärrituse nähud, nagu düsfaagia, valu neelamisel, retrosternaalne valu või äsjatekinud/süvenevad kõrvetisenähud.

Hüpokaltseemia tuleb välja ravida enne ravi alustamist risedronaatnaatriumiga. Teisi luu- ja mineraalide ainevahetushäireid (nt paratüroidnäärme düsfunktsioon, vitamiin D hüpovitaminoos) tuleb ravida ravi alustamisel risedronaatnaatriumiga.

Lõualuu osteonekroosi, mis on tavaliselt seotud hamba väljatõmbamisega ja/või lokaalse infektsiooniga (sh osteomüeliit), on täheldatud vähkkasvajaga patsientidel, kes saavad peamiselt intravenooset ravi bisfosfonaatidega. Paljud nendest patsientidest saavad lisaks ka kemoteraapiat ja kortikosteroide. Lõualuu osteonekroosi on samuti täheldatud osteoporoosiga patsientidel, kes saavad suukaudset ravi bisfosfonaatidega.

Kaasnevate riskifaktoritega (nt vähk, kemoterapia, kiiritusravi, kortikosteroidid, halb suuhügieen) patsientidel tuleb enne ravi bisfosfonaatidega läbi viia hammaste kontroll koos sobiva profülaktikaga.

Ravi ajal peavad need patsiendid võimalusel vältima invasiivseid hambaraviprotseduure. Patsientidel, kellel tekib bisfosfonaat-ravi ajal lõualuu osteonekroos, võib hamba operatsioon seisundit halvendada. Hambaravi vajavate patsientide puhuks ei ole nii palju andmeid, et öelda, kas bisfosfonaat-ravi vähendab lõualuu osteonekroosi riski.

Raviarsti kliiniline otsus peab põhinema iga patsiendi individuaalsel raviplaanel, arvestades individuaalset kasu/kahju riski faktorit.

Reieluu atüüpilised murrud

Seoses bisfosfonaatraviga on teatatud atüüpilistest reieluu subtrohanteerilistest ja diafüseaalsetest reieluumurdudest, eelkõige patsientidel, kes saavad pikaajalist ravi osteoporoosi tõttu. Need risti- või lühikesed põikimurrud võivad tekkida reieluu igas osas, vahetult allpool väikest põõrlit kuni ülalpool suprakondülaarset laienemist. Need murrud tekivad mittetraumaatilistena või pärast minimaalset traumat ning mõned patsiendid tunnevad enne täieliku reieluumurru teket nädalaid või kuid kestvat valu reies või kubemes, millega sageli kaasnevad ülesvõttel pingemurru tunnused. Murrud on sageli kahepoolsed, mistõttu tuleb reieluu keskosa murruga bisfosfonaatravi saavatel patsientidel uurida ka reieluu kontralateraalpiirkonda. Teatatud on ka selliste murdude halvast paranemisest. Patsientidel, kellel kahtlustatakse atüüpilist reieluumurdu, tuleb patsiendi seisundi ja individuaalse kasu-riski hindamise järel kaaluda bisfosfonaatravi lõpetamist.

Bisfosfonaatravi ajal tuleb patsiente nõustada, et nad teataksid igasugusest valust reie, puusa või kubeme piirkonnas ja igal nimetatud sümptomitega patsiendil tuleb hinnata võimaliku atüüpilise reieluumurru esinemist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Eraldi ravimite koostoimete uuringuid ei ole tehtud, kuid kliiniliste uuringute käigus ei ole leitud kliiniliselt olulisi koostoimeid teiste ravimitega. III faasi osteoporoosi uuringutes, kus risedronaatnaatriumi manustati iga päev, kasutasid atsetüülsalitsüülhapet või teisi mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (MSPVA) vastavalt 33% ja 45% patsientidest. III faasi uuringus annustamisega üks kord nädalas kasutasid atsetüülsalitsüülhapet või teisi mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid vastavalt 57% ja 40% patsientidest. Atsetüülsalitsüülhappe või teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ainete regulaarsete kasutajate hulgas (manustasid 3 või enam päeva nädalas), keda raviti risedronaatnaatriumiga, oli mao-sooletrakti ülemise osa kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane kontrollrühma patsientidega.

Vajadusel võib risedronaatnaatriumi kasutada samaaegselt östrogeenidega.

Mitmevalentseid katioone (nt kaltsium, magneesium, raud ja alumiinium) sisaldavad samaaegselt manustatavad ravimid, toit ja joogid (v.a puhas vesi) võivad mõjutada risedronaatnaatriumi imendumist ning neid ei tohi võtta samal ajal Risendros'ega.

Risedronaatnaatrium süsteemselt ei metaboliseeru, ei indutseeri tsütokroom P450 ensüümi ja seondub plasmavalkudega vähesel määral.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Risedronaatnaatriumi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Loomkatsed on näidanud, et risedronaatnaatrium eritub piima väikeses koguses.

Risedronaatnaatriumi ei tohi raseduse ajal või imetamisperioodil naistele manustada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole täheldatud.

4.8 Kõrvaltoimed

Risedronaatnaatriumi on uuritud III faasi kliinilistes uuringutes, milles osales enam kui 15000 patsienti. Enamus kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimetest olid kerged kuni mõõduka raskusastmega ega vajanud ravi katkestamist.

Alljärgnevalt on loetletud risedronaadiga võimalikult või tõenäoliselt seotud kõrvaltoimed, mida täheldati III faasi kliinilistes uuringutes osteoporoosiga menopausijärgses eas naiste 36-kuulisel ravil risedronaatnaatriumiga 5mg ööpäevas (n=5020) või platseebo (n=5048). Kõrvaltoimed on esitatud (esinemissagedus vs platseebo), kasutades kõrvaltoimete esinemissageduse tavakohast jaotust: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Närvisüsteemi häired:

Sage: peavalu (1,8% vs 1,4%)

Silma kahjustused:

Aeg-ajalt: iriid*

Seedetrakti häired:

Sage: kõhukinnisus (5,0% vs 4,8%), düspepsia (4,5% vs 4,1%), iiveldus (4,3% vs 4,0%), kõhuvalu (3,5% vs. 3,3%), diarröa (3,0% vs. 2,7%)

Aeg-ajalt: gastriit (0,9% vs 0,7%), ösofagiit (0,9% vs 0,9%), düsfaagia (0,4% vs 0,2%), duodeniit (0,2% vs. 0,1%), söögitoru haavand (0,2% vs. 0,2%)

Harv: glossiit ($< 0,1\%$ vs $0,1\%$), söögitoru ahenemine ($< 0,1\%$ vs $0,0\%$)

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:

Sage: luu- ja lihasvalu (2,1% vs 1,9%)

Uuringud:

Harv: maksafunktsiooni näitajate kõrvalekalded normist*

* III faasi osteoporoosi uuringutes nimetatud kõrvaltoimeid ei esinenud; esinemissagedus põhineb varasemate kliiniliste uuringute käigus tekkinud kõrvaltoimetel/laboratoorsetel/taastekke leidudel.

Laboratoorsed leiud: mõnel patsiendil täheldati varast, mõõduvat, asümptomaatilist ja kergekujulist kaltsiumi- ja fosfaadisalduse langust seerumis.

Järgnevatest kõrvaltoimetest on teatatud lisaks ravimi turuletulekujärgsel kasutamisel:

Silma kahjustused:

Teadmata: Iriit, uveit

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:

Harv: Atüüpilised subtrohanteerilised ja diafüsealsed reieluumurrud (bisfosfonaatide klassi kõrvaltoime)

Teadmata: Lõualuu osteonekroos

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Teadmata: Ülitundlikkus ja nahareaktsioonid, sh angioödeem, generaliseerunud lööve, urtikaaria, bulloossed nahareaktsioonid, mõned üksikud raskekujulised juhtumid, sh Stevensi Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs ja leukotsütoklastiline vaskuliit, juuste väljalangemine

Immuunsüsteemi häired:

Teadmata: Anafülaktiline reaktsioon

Maksa ja sapiteede häired:

Teadmata: Tõsine maksahaigus. Enamuses raporteeritud juhtudest oli patsiente ravitud ka teiste ravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad maksahaigust.

4.9 Üleannustamine

Risedronaatnaatriumi üleannustamise ravi kohta puudub spetsiifiline informatsioon.

Olulise üleannustamise korral võib tekkida seerumi kaltsiumisisalduse langus. Mõnel nendest patsientidest võivad ilmneda ka hüpokaltseemia nähud ja sümptomid.

Üleannustamise korral tuleb patsientidele anda juua piima või manustada magneesiumi, kaltsiumi või alumiiniumi sisaldavaid antatsiide, et siduda risedronaatnaatriumi ja vähendada risedronaatnaatriumi imendumist. Olulise üleannustamise korral võib teha maoloputust, et eemaldada imendumata risedronaatnaatriumi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: bisfosfonaadid.

ATC-kood: M05BA07

Risedronaatnaatrium on püridinüül-bisfosfonaat, mis seondub luu hüdroksüapatiidiga ja inhibeerib osteoklastide aktiivsusest tingitud luuresorptsiooni. Luuresorptsioon väheneb, samal ajal kui osteoblastide aktiivsus ja luukoe mineraliseerumine säilivad. Prekliinilistes uuringutes avaldas risedronaatnaatrium tugevat osteoklastide ja luuresorptsioonivastast toimet ning suurendas annusest sõltuvalt luukoe massi ja skeleti biomehhaanilist tugevust. Risedronaatnaatriumi toimet tõestati luukoe ainevahetuse biokeemiliste markerite mõõtmisega farmakodünaamilistes ja kliinilistes uuringutes. Uuringutes menopausijärgses eas naispatsientidega täheldati luukoe ainevahetuse biokeemiliste markerite langust 1 kuuga, mis saavutas maksimumi 3...6 kuu jooksul. Luukoe biokeemiliste markerite langus oli sarnane risedronaat 35 mg ja risedronaat 5 mg üks kord päevas manustamisel 12 kuu jooksul.

Uuringus osteoporoosiga meestel täheldati luukoe biokeemiliste markerite esmast langust kõige varem 3 kuu jooksul ning languse jätkumist 24. kuul.

Postmenopausaalse osteoporoosi ravi

Postmenopausaalse osteoporoosi teket soodustavad mitmed riskifaktorid, sh väike luumass, madal luutihedus, varajane menopaus, suitsetamine ja osteoporoosi pärilik esinemine. Osteoporoosi kliiniliseks tagajärjeks on luumurrud. Mida rohkem on riskifaktoreid, seda tõenäosem on luumurru teke.

Selgroo nimmepiirkonna BMD (luu mineraalne tihedus) alusel üheaastases topeltpimemeetodil teostatud paljukeskuselises uuringus menopausijärgse osteoporoosiga naistel oli risedronaat 35 mg üks kord nädalas (n=485) terapeutiliselt ekvivalentne risedronaadi 5 mg annusega üks kord päevas (n=480).

Kliinilises uuringus uuriti üks kord päevas manustatava risedronaanaatriumi mõju reieluu proksimaalse osa ja lülisambamurru tekke riskile varase ja hilise menopausiga naistel varasema luumurruga või mitte. Uuriti päevaannuseid 2,5 mg ja 5 mg ning kõik grupid, sealhulgas kontrollgrupid, said lisaks kaltsiumi ja vitamiini D (kui algväärtused olid madalad). Lülisamba ja reieluu proksimaalse osa uue murru absoluutset ja suhtelist riski hinnati esimese juhuni kulunud aja analüüsi põhjal.

- Kahte platseebogrupiga uuringusse (N= 3661) kaasati menopausijärgses eas olevad naised vanuses alla 85 aasta, kellel oli olnud selgroolülilmurd. 3-aastane ravi risedronaanaatriumiga 5 mg päevas vähendas uute selgroolülilmurdude esinemist kontrollgrupiga võrreldes. Vähemalt 2 selgroolüli murruga naistel vähenes suhteline risk 49% (uusi selgroolüli murde risedronaanaatriumi rühmas 18,1% ja platseeborühmas 29,0%) ning 1 selgroolüli murruga naistel 41% (uusi selgroolüli murde risedronaadi rühmas 11,3% ja platseeborühmas 16,3%). Ravi tõhusus oli märgatav juba esimese raviaasta lõpus. Ravi kasulikkust demonstreeriti ka naistel, kellel oli varem esinenud mitmeid murde. Risedronaanaatrium 5 mg päevas vähendas ka aastast kehapiikkuse kadu kontrollgrupiga võrreldes.

- Kahte järgnevasse platseebogrupiga uuringusse kaasati menopausijärgses eas naised vanuses üle 70 aasta, kellest osadel oli varasemaid selgroolülide murde ja osadel mitte. Uuritud naistel vanuses 70...79 aastat oli reieluukaela BMD T-skoor ≤ -3 SD (tootjaskaalal, st $-2,5$ SD, kui kasutada NHANES III), ning vähemalt üks täiendav riskifaktor. 80-aastased ja vanemad naised kaasati uuringusse, kui neil oli vähemalt üks reieluu proksimaalse osa murru mitte-luustikuline riskifaktor või reieluukaela madal luutihedus. Risedronaanaatriumi efektiivsuse statistiliselt oluline erinevus platseebost ilmneb üksnes 2,5 mg ja 5 mg päevaste annustega ravitud gruppide ühendandmetes. Alljärgnevad tulemused põhinevad vaid kliinilise praktika ja osteoporoosi praeguse definitsiooni alusel määratletud alagruppide *a-posteriori* analüüsil:

- Alagrupis, kus patsientidel on reieluukaela BMD T-skoor $\leq -2,5$ SD (NHANES III) ja vähemalt üks varasem selgroolüli murd, vähendas 3-aastane ravi risedronaanaatriumiga reieluu proksimaalse osa murdude tekke riski 46% kontrollgrupiga võrreldes (risedronaanaatriumi 2,5 ja 5 mg annustega ühendgrupis oli reieluu proksimaalse osa murdude esinemissagedus 3,8% ja platseeborühmas 7,4%);

- Andmete alusel võib eeldada, et väga eakate (80-aastased ja vanemad) patsientide puhul on protektiivne toime vähem väljendunud. Selle põhjuseks võib olla reieluu proksimaalse osa murru mitte-luustikuliste riskifaktorite osakaalu tõus vananedes.

Nende uuringute teisese tulemusnäitaja analüüs näitas uute selgroolüli murru tekke riski vähenemist madala reieluu kaela luutihedusega patsientidel nii varasema selgroolüli murru esinemisel kui ilma selleta.

- 3-aastane ravi risedronaanaatriumiga annuses 5 mg iga päev suurendas luutihedust kontrollgrupiga võrreldes selgroo nimmepiirkonnas, reieluukaelas, pööras ja randmes ning hoidis ära luukao kodarluus.

- 3-aastase risedronaanaatriumi manustamisega 5 mg/päevas saavutatud luukao pidurdumine osutus kiiresti pöörduvaks 1-aastase jälgimisperioodi vältel, mil ravimit ei manustatud.

- Pärast menopausijärgses eas naiste 2...3 aastast ravi risedronaanaatriumiga annuses 5 mg/päevas võetud luubiopsiates täheldati ootuspäraselt mõõdukalt vähenenud luukadu. Risedronaati-ravi käigus moodustunud luu oli normaalse lamellaarse struktuuri ja luumineralisatsiooniga. Need andmed koos osteoporoosist tingitud selgroomurdude esinemissageduse vähenemisega osteoporoosiga naistel näitavad, et kahjulik mõju luukvaliteedile puudub.

- Mitmete patsientide endoskoopiline uurimine nii risedronaanaatriumi kui ka kontrollgrupis, kellel esines mõõdukaid kuni tõsiseid seedetrakti kaebusi, ei tõendanud raviga seotud mao-, kaksteistsõrmiksoole- ega söögitoru haavandite teket, kuigi risedronaanaatriumi grupis täheldati aeg-ajalt duodeniiti.

Osteoporoosi ravi meestel

2-aastane topeltblindmeetodil teostatud uuring näitas risedronaanaatrium 35 mg üks kord nädalas efektiivsust osteoporoosiga meespatsientidel (vanuses 36...84 aastat, n=284, risedronaanaatrium 35

mg n=191). Kõik patsiendid said lisaks kaltsiumi ja vitamiini D.

BMD tõusu täheldati 6 kuu möödudes pärast ravi alustamist risedronaatnaatriumiga. 2-aastane ravi risedronaatnaatriumiga 35 mg üks kord nädalas suurendas selgroo nimmeosa, reieluu kaela, pöörila ja kogu puusalu mineraalset tihedust (BMD) võrreldes platseeboga. Luumurde vähendavat toimet selles uuringus ei täheldatud.

Risedronaatnaatriumi toime luule (BMD tõus ja BTM langus) on meestel ja naistel sarnane.

Lapsed

Risedronaatnaatriumi ohutust ja efektiivsust uuriti 3-aastases uuringus (randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga, hulgikeskuseline, paralleel-gruppidega 1-aastane uuring, millele järgnes 2-aastane avatud märgistusega ravi-uuring) kerge kuni mõõduka *osteogenesis imperfecta* diagnoosiga 4...16 aastastel lastel. Selles uuringus said 10...30 kg kaaluvad patsiendid ööpäevas 2,5 mg risedronaati ning üle 30 kg kehakaaluga patsiendid said ööpäevas 5 mg risedronaati.

Esimese aasta randomiseeritud, topeltpimeda, platseebokontrollitud uuringu tulemused näitasid selgroo nimmepiirkonna BMD tõusu risedronaadi grupis statistiliselt olulisel määral võrreldes platseeboga, kuigi risedronaadigrupis leiti vähemalt üks uus morfomeetriline selgroolüli murd (röntgenoloogiliselt tuvastatud) võrreldes platseebogrupiga. Ühe-aastase pimeperioodi jooksul teatas kliinilistest luumurdudest 30,9% risedronaadigrupi patsientidest ja 49,0% platseebogrupi patsientidest.

Uuringu avatud perioodi jooksul, kui kõik patsiendid said risedronaati (12...36 kuuni), teatati kliinilistest luumurdudest 65,3% patsientidest, kes algselt olid randomiseeritud platseebogruppi ja 52,9% patsientidest, kes olid algselt randomiseeritud risedronaadigruppi. Kokkuvõtteks, uuringu tulemused ei ole piisavad toetamaks risedronaatnaatriumi kasutamist kerge kuni mõõduka *osteogenesis imperfecta* diagnoosiga pediaatrilistel patsientidel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine: Pärast suukaudset manustamist on imendumine suhteliselt kiire ($t_{\max} \sim 1$ tund) ja see on annusest sõltumatu uuritud vahemiku piires (ühikordse annuse uuring 2,5...30 mg; mitmekordse annuse uuringud 2,5...5 mg päevas ning kuni 50 mg üks kord nädalas manustatuna). Tableti keskmine suukaudne biosaadavus on 0,63% ja väheneb, kui risedronaatnaatriumi manustatakse koos toiduga. Biosaadavus meestel ja naistel oli sarnane.

Jaotumine: Keskmine jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni tingimustes on inimestel 6,3 l/kg. 24% seondub plasmavalkudega.

Biotransformatsioon: Risedronaatnaatriumi süsteemse metabolismi kohta puuduvad tõendid.

Eritumine: Ligikaudu pool imendunud annusest eritub uriiniga 24 tunni jooksul ja 85% intravenoossest annusest eritub uriiniga 28 päevaga. Keskmine renaalne kliirens on 105 ml/min ja keskmine kogukliirens 122 ml/min, erinevus tuleneb tõenäoliselt imendumisest luudesse. Renaalne kliirens ei ole sõltuv kontsentratsioonist ja see on lineaarses seoses kreatiniini kliirensiga. Imendumata risedronaat eritub muutumatul kujul väljaheitega. Pärast suukaudset manustamist näitab kontsentratsiooni - aja graafik eliminatsiooni 3-faasilisust lõpliku poolväärtusajaga 480 tundi.

Patsientide eripopulatsioonid

Eakad: annuse kohandamine ei ole vajalik.

Atsetüülsalitsüülhappe/MSPVA-de kasutajad: atsetüülsalitsüülhappe või MSPVA-de regulaarsetel kasutajatel (3 või enam päeva nädalas) oli seedetrakti ülaosa kõrvaltoimete esinemissagedus risedronaatnaatriumiga ravitud patsientidel ja kontrollgrupis sarnane.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilistes uuringutes rottide ja koertega täheldati risedronaatnaatriumi annusest sõltuvat toksilist mõju maksale, rottidel ensüümide aktiivsuse tõusu koos histoloogiliste muutustega. Nimetatud tähelepanekute kliiniline tähtsus on teadmata. Rottidel ja koertel täheldati toksilist toimet munanditele vastavalt suukaudsete annuste 20 mg/kg/päevas ja 8 mg/kg/päevas manustamisel. Närilistel esines sageli annusest sõltuvat ülemiste hingamisteede ärritust. Samasugust toimet on täheldatud ka teistel bisfosfonaatidel. Pikemaajalistes uuringutes närilistega täheldati kahjulikku toimet alumistele hingamisteedele, kuid nende leidude kliiniline tähendus on teadmata. Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes täheldati kliinilistele annustele lähedaste annustega ravitud rottide loodetel rinna- ja/või koljuluu luustumismuutusi ning hüpokaltseemiat ja suuremat tiinuse lõpule kandnud emasloomade hulgas. Teratogeensust ei ilmnenud manustamisel rottidele annustes 3,2 mg/kg/päevas ja küülikutele 10 mg/kg/päevas, kusjuures andmed on olemas vaid väikese arvu küülikute kohta. Toksilisus emasloomale takistas suuremate annuste uurimist. Prekliinilised genotoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringud ei näidanud märkimisväärsed riske inimestele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalne tselluloos
Krospovidoon
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos 2910/5
Talk
Makrogool 6000
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E 172)
Kollane raudoksiid (E 172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA/Al/PVC//Al blister, karp

Pakendi suurused: 2, 4, 8, 12 õhukese polümeerikattega tabletti

Pakendi iseloomustus:

2 õhukese polümeerikattega tabletti (2 tabletti blistris, 1 blister karbis)

4 õhukese polümeerikattega tabletti (4 tabletti blistris, 1 blister karbis)
8 õhukese polümeerikattega tabletti (4 tabletti blistris, 2 blistrit karbis)
12 õhukese polümeerikattega tabletti (4 tabletti blistris, 3 blistrit karbis)

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Zentiva k.s.,
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy, 102 37,
Prague,
Tšehhi Vabariik

8. MÜÜGILOA NUMBER

554907

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24.08.2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.02.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud mais 2013