

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NORIFAZ, 35 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 35 mg risedronaatnaatriumi (ekvivalentne 32,5 mg risedroonhappega).

INN. *Acidum risedronicum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 133,58 mg laktoosmonohüdraati

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Ümmargused, kaksikkumerad, heleoranžid õhukese polümeerikattega tabletid.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Postmenopausaalse osteoporoosi ravi, et vähendada lülisamba murdude ja reieluu proksimaalse osa murdude riski (vt lõik 5.1).

Osteoporoosi ravi luumurru kõrge riskiga meestel (vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

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 NORIFAZ 35 mg tablette

- enne hommikusööki: 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 NORIFAZ'i 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. NORIFAZ'i 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 perioodiliselt taashinnata kaaludes Norifaz'i võimalikke riske ja kasu individuaalsetele patsientidele, eriti viie või enama kasutusaasta järel.

#### *Eakad*

Annuse kohandamine ei ole vajalik, kuna toimeaine biosaadavus, jaotumine ja eritumine on eakatel (üle 60-aastastel) sarnane, võrreldes nooremate patsientidega..  
See kehtib ka üle 75-aastaste menopausijärgses eas naiste kohta.

#### *Neerukahjustus*

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

#### *Lapsed*

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

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Hüpokaltseemia (vt lõik 4.4).

Rasedus ja imetamine.

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

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Toit, joogid (v.a puhas vesi) ja mitmevalentseid katioone (nt kaltsium, magneesium, raud ja alumiinium) sisaldavad ravimid mõjutavad bisfosfonaatide imendumist ning neid ei tohi võtta samal ajal NORIFAZ'iga (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 murru olemasoluga.

Kõrge iga või kliinilised riskifaktorid murdude 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 ösofagiidi, gastriidi, söögitoru haavandite ja gastroduodenaalsete haavanditega. Seega tuleb olla ettevaatlik:

- patsientidega, kellel on anamneesis söögitoruga seotud häired, mis pikendavad söögitoru läbimist või tühjenemist, nt striktuurid või akalaasia;
- patsientidega, kes pole võimelised olema püstises asendis 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).

Ravimi väljakirjutaja peab rõhutama patsientidele ravimi 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 NORIFAZ'iga. Teisi luu-ja mineraalide ainevahetushäireid (nt paratüroidnäärme düsfunktsioon, vitamiin D hüpvitamiinos) tuleb ravida ravi alustamisel NORIFAZ'iga.

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 kemoterapiat ja kortikosteroide. Lõualuu osteonekroosi on samuti täheldatud osteoporoosiga patsientidel, kes saavad suukaudset ravi bisfosfonaatidega.

Kaasnevate riskifaktoritega (nt vähk, kemoterapia, radioterapia, 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. Puuduvad andmed soovitamaks katkestada bisfosfonaat-ravi osteonekroosi riski vähendamiseks patsientidel, kes vajavad hambaravi.

Iga patsiendi individuaalne raviplaan peab põhinema raviarsti kliinilisel otsusel, arvestades kasu/kahju riski faktorit.

#### *Atüüpilised reieluumurrud*

Bisfosfonaadiga ravimisel on teatatud atüüpilistest subtrohanteerilistest ja diafüseaalsetest reieluumurdudest, põhiliselt patsientidel, kellel osteoporoosi ravitakse pikaajaliselt. Need ristisuunalised või lühikesed põikimurrud võivad tekkida reieluu igas osas, vahetult allpool väikest pöörliit kuni ülevalpool suprakondülaarset laienemist. Need murrud ilmnevad pärast väikest traumat või ilma traumata 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 bilateraalsed, seetõttu tuleb reieluu keskosa murruga bisfosfonaatravi saavatel patsientidel uurida ka reieluu kontralateraali piirkonda. 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 ning igal nimetatud sümptomitega patsiendil tuleb hinnata võimaliku atüüpilise reieluumurru esinemist.

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### **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 aineid (MSPVA) vastavalt 33% ja 45% patsientidest. III faasi uuringus annustamisega üks kord nädalas menopausijärgses eas naistele 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 (ainult naistel).

Samaaegselt manustatud mitmevalentseid katioone (nt kaltsium, magneesium, raud ja alumiinium) sisaldavad ravimid mõjutavad NORIFAZ'i imendumist (vt lõik 4.4).

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

#### 4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

Risedronaatnaatriumi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

##### Imetamine

Loomkatsed näitavad, et väike kogus risedronaatnaatriumi eritub piima.

NORIFAZ'i ei tohi kasutada raseduse ega rinnaga toitmise ajal.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

NORIFAZ'il ei ole toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Risedronaatnaatriumi on uuritud III faasi kliinilistes uuringutes, milles osales üle 15000 patsiendi. Enamus kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimetest olid kerge kuni mõõduka raskusastmega ega põhjustanud ravi katkestamise vajadust.

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 platseeboga (n=5048). Kõrvaltoimed on esitatud (sulgudes 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 ( $< 1/10000$ ).

##### *Närvisüsteemi häired*

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

##### *Silma kahjustused*

Aeg-ajalt: iriit\*

##### *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 ei olnud esinemissagedus oluline; esinemissagedus põhineb varasemate kliiniliste uuringute käigus tekkinud kõrvaltoimetel/laboratoorsetel/taastekke leidudel.

Üheaastases topeltpimemeetodil teostatud mitmekeskuselises uuringus, milles võrreldi risedronaatnaatriumi 5 mg üks kord ööpäevas (n=480) ja risedronaatnaatriumi 35 mg üks kord nädalas (n=485) osteoporoosiga menopausijärgses eas naistel, olid ohutus- ja talutavusprofiilid kummagi annuse puhul sarnased. Lisaks teatasid uurijad järgmistest võimalikult või tõenäoliselt ravimiga

seonduvatest kõrvaltoimetest (esinemissagedus kõrgem risedronaatnaatriumi 35 mg rühmas, võrreldes risedronaatnaatriumi 5 mg rühmaga): seedetrakti häired (1,6% vs. 1,0%) ja valu (1,2% vs. 0,8%).

2-aastases osteoporoosi ravis meestel olid üldine ohutus ja talutavus ravi- ja platseeborühmas saranased. Kõrvaltoimed olid sarnased naistel esinenud kõrvaltoimetega.

*Laboratoorsed leiud:* mõnel patsiendil täheldati varast, mööduvat, asümptomaatilist ja kergekujulist seerumi kaltsiumi- ja fosfaadisalduse langust.

Järgnevatest kõrvaltoimetest on teatatud lisaks ravimi turuletulekujärgsel kasutamisel (esinemissagedus teadmata):

#### *Silma kahjustused*

Iriit, uveit

#### *Lihaskoe ja sidekoe kahjustused*

Lõualuu osteonekroos

#### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

Ülitundlikkus ja nahareaktsioonid, sh angioödeem, generaliseerunud lööve, urtikaaria ja bulloossed nahareaktsioonid, mõned üksikud raskekujulised, sh Stevensi-Johnsoni sündroomi ja epidermise toksilise nekrolüüsi juhud ja leukotsütoklastiline vaskuliit.

Juuste väljalangemine.

#### *Immuunsüsteemi häired*

Anafülaktiline reaktsioon

#### *Maksa ja sapiteede häired*

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

Turuletulekujärgselt on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest (esinemissagedus – harv):  
Atüüpilised subtrohanteerilised ja diafüseaaalsed reieluumurrud (bisfosfonaatide klassi kõrvaltoime).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.raviamet.ee](http://www.raviamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Risedronaatnaatriumi üleannustamise ravi kohta puudub spetsiifiline informatsioon.

Olulise üleannustamise korral võib tekkida seerumi kaltsiumisisalduse langus. Mõnel patsiendil võivad ilmned 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 hüdroksiapatiidiga 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 biomehaanilist 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*

Menopausijärgse 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 annusega 5 mg üks kord päevas (n=480).

Kliinilises programmis uuriti üks kord päevas manustatava risedronaatnaatriumi mõju reieluu proksimaalse osa ja lülisambamurrude tekke riskile varase ja hilise menopausiga naistel varasema luumurruga või mitte. Uuringus kasutati päevaannuseid 2,5 mg ja 5 mg ning kõik grupid, sealhulgas kontrollgrupid, said lisaks kaltsiumi ja D-vitamiini (kui lähteväärtused olid madalad). Uue lülisamba ja reieluu proksimaalse osa murrude absoluutset ja suhtelist riski hinnati esimese juhuni kulunud aja analüüsi põhjal.

- Kahte platseebogrupid uuringusse kaasati 3661 menopausijärgses eas naist, vanuses alla 85 aasta, kellel oli olnud selgroolülilmurd. 3-aastane ravi risedronaatnaatriumiga 5 mg päevas vähendas uute selgroolülilmurdude esinemist võrreldes kontrollgrupiga. Vähemalt 2 selgroolüli murruga naistel vähenes suhteline risk 49% (uusi selgroolüli murde risedronaatnaatriumi 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 mõju oli märgatav juba esimese raviaasta lõpus. Ravi kasulikkust demonstreeriti ka naistel, kellel oli varem esinenud mitmeid murde. Risedronaatnaatrium 5 mg päevas vähendas ka aastast kehapiikkuse kadu kontrollgrupiga võrreldes.
- Kahte järgnevasse platseebogrupid uuringusse kaasati menopausijärgses eas naised vanuses üle 70 aasta, kellest osadel oli varasemaid selgroolüliliste 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. Üle 80 aasta vanused naised kaasati uuringusse, kui neil oli vähemalt üks reieluu proksimaalse osa murrude mitteluustikuline riskifaktor või reieluukaela madal luutihedus. Risedronaatnaatriumi 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 praeguste definitsioonide alusel määratletud alagruppide *a-posteriori* analüüsil:
  - Alagrupid, kus patsientidel on reieluukaela BMD T-skoor  $<-2,5$  SD (NHANES III) ja vähemalt üks varasem selgroolüli murd, vähendas 3-aastane ravi risedronaatnaatriumiga reieluu proksimaalse osa murdude tekke riski 46% kontrollgrupiga võrreldes (risedronaatnaatriumi 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 (üle 80-aastased) 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 tekete riski vähenemist madala reieluukaela luutihedusega patsientidel nii varasema selgroolüli murru esinemisel kui ilma selleta.

- 3-aastane ravi risedronaatnaatriumiga annuses 5 mg iga päev suurendas luutihedust kontrollgrupiga võrreldes selgroo nimmepiirkonnas, reieluukaelas, pööras ja randmes ning hoidis ära luukao kodarluus.
- 3-aastase risedronaatnaatriumi 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 risedronaatnaatriumiga annuses 5 mg päevas võetud luubiopsiates täheldati ootuspäraselt mõõdukalt vähenenud luukadu. Risedronaatnaatriumi-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 risedronaatnaatriumiga ravitud kui ka kontrollgrupis, kellel esines mõõdukaid kuni raskeid seedetrakti kaebusi, ei tõendanud raviga seotud mao-, kaksteistsõrmiksoole- ega söögitoru haavandite teket, kuigi risedronaatnaatriumi grupis täheldati aegajalt duodeniiti.

#### *Osteoporoosi ravi meestel*

2-aastane topeltprimemethodil teostatud uuring näitas risedronaatnaatrium 35 mg üks kord nädalas efektiivsust osteoporoosiga meespatsientidel (vanuses 36...84 aastat, n=284, risedronaatnaatrium 35 mg n=191). Kõik patsiendid said lisaks kaltsiumi ja D-vitamiini.

BMD tõusu täheldati juba 6 kuu möödudes pärast ravi alustamist risedronaatnaatriumiga. 2-aastane ravi risedronaatnaatriumiga 35 mg üks kord nädalas suurendas selgroo nimmeosa, reieluukaela, pööras ja kogu puusaluu 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 tõhusust uuriti kolmeaastases uuringus (randomiseeritud, topeltprime, platseebokontrolliga, mitmekeskuseline, paralleelgrupiga üheaastane uuring, millele järgnes kaheaastane avatud ravi) kerge kuni mõõduka *osteogenesis imperfecta* diagnoosiga 4...16 aastasel lapsel. Selles uuringus manustati 10...30 kg kaaluvatele patsientidele 2.5 mg risedronaati ööpäevas ja rohkem kui 30 kg kaaluvatele patsientidele 5 mg risedronaati ööpäevas.

Pärast üheaastase randomiseeritud, topeltprimeda, platseebokontrolliga etapi lõppu täheldati statistiliselt olulist selgroo nimmeosa BMD kasvu risedronaadi grupis võrrelduna platseebogrupiga; samas täheldati vähemalt 1 uue morfomeetrilise selgroolüli murruga (röntgenoloogiliselt tuvastatud) patsientide arvu kasvu risedronaadi grupis võrrelduna platseebogrupiga. Üheaastase topeltprimeda perioodi jooksul oli kliinilisest luumurrust teatanud patsientide osakaal 30,9% risedronaadi grupis ja 49,0% platseebogrupis.

Avatud ravi perioodil, mil kõikidele patsientidele manustati risedronaati (12. kuust kuni 36. kuuni), kinnitati kliinilisi luumurde 65,3% patsientide poolt, kes algul olid randomiseeritud platseebogruppi ja 52,9% patsientide poolt, kes algul olid randomiseeritud risedronaadi gruppi. Üldiselt on tulemused ebapiisavad selleks, et soovitada risedronaatnaatriumi annustamist lastele, kellel on kerge kuni mõõdukas *osteogenesis imperfecta*.

## **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 (ühekordse 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 on sarnane.

#### Jaotumine

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

#### Metabolism

Risedonaatnaatriumi süsteemse metabolismi kohta puuduvad tõendid.

#### Eritumine

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

#### Patsientide erigrupid:

*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. Inimeste terapeutilist annust ületavate annuste manustamisel rottidele ja koertele täheldati toksilist toimet munanditele. 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. Reproduktioonitoksilisuse uuringutes täheldati kliinilistele annustele lähedaste annustega ravitud rottide loodetel rinnaluu ja/või koljuluu luustumismuutusi ning hüpokaltseemiat ja suremust 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 märkimisväärseid riske inimestele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### *Tableti sisu:*

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalliline tselluloos

Krospovidoon

Magneesiumstearaat.



*Tableti kate:*

Kollane raudoksiid (E 172)

Punane raudoksiid (E 172)

Hüpromelloos

Hüdroksüpropüütselluloos

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Titaandioksiid (E 171)

Makrogool 400

Makrogool 8000

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Valge PVC/PVDC laminaat ja alumiiniumkattega blistrid pappkarbis.

Pakendis 2, 4, või 12 tabletti .

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Zakład Farmaceutyczny Adamed Pharma S.A.

ul. Szkolna 33

95-054 Ksawerów

Poola

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

596808

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.08.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.01.2015

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2015