

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Risonate, 35 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 35 mg risedronaatnaatriumi (vastab 32,5 mg risedroonhappele).

INN. *Acidum risedronicum*

Abiained:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 140 mg laktoosmonohüdraati ja 33,5 mikrogrammi päikeseloojangukollast (E110).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Oranžid ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on märgitud “R35” ja teine külg on tühi.

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

Soovitatav annus täiskasvanutele on üks 35 mg tablett üks kord nädalas suukaudselt. Tablett tuleb võtta igal nädalal samal nädalapäeval.

Toit mõjutab risedronaatnaatriumi imendumist, seega peavad patsiendid piisava imendumise tagamiseks võtma tabletti:

- 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 üks tablett võtta sel päeval, mil võtmata jäänud tablett meenub. Siis peaksid patsiendid pöörduma tagasi ühe tableti võtmise juurde üks kord nädalas päeval, mil tavaliselt tablett võetakse. Kunagi ei tohi võtta kahte tabletti samal päeval.

Tablett tuleb neelata alla tervelt, seda ei tohi imeda ega närida. Tablett tuleb võtta püstises asendis koos klaasi puhta veega (≥ 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 risedronaatnaatriumi võimalikke riske ja kasu individuaalsetele patsientidele, eriti viie või enama kasutusaasta järel.

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik, kuna biosaadavus, jaotumine ja eritumine on eakatel (> 60-aastased) sarnased noorematel isikutel täheldatuga. See kehtib ka väga eakate – üle 75-aastaste patsientide ja postmenopausis naiste kohta.

Neerukahjustus

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

Lapsed

Risedronaatnaatriumi ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel ohutuse ja efektiivsuse 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.

Raske 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 risedronaatnaatriumiga (vt lõik 4.5). Soovitud efektiivsuse saavutamiseks on vajalik rangelt järgida annustamissoovitusi (vt lõik 4.2).

Bisfosfonaatide efektiivsus osteoporoosi ravis on seotud madala luutiheduse ja/või varasema murru olemasoluga. Kõrge vanus või kliinilised riskifaktorid luumurdude tekkeks üksi ei ole piisavaks põhjuseks osteoporoosi ravi alustamiseks bisfosfonaadiga. Tõendid bisfosfonaatide, sh risedronaadi efektiivsuse kohta väga eakatel (> 80-aastased) on piiratud (vt lõik 5.1).

Bisfosfonaate on seostatud ösofagiidi, gastriidi, söögitoru haavandite ja kaksteistsõrmiku haavanditega. Seega tuleb rakendada ettevaatust:

- patsientidel, kellel on anamneesis söögitoruga seotud häired, mis pikendavad söögitoru läbimist või tühjenemist, nt striktuurid või ahalaasia
- patsientidel, kes ei ole võimelised püsima püstises asendis vähemalt 30 minutit pärast tableti võtmist
- kui risedronaati antakse aktiivse või hiljutise söögitoru- või seedetrakti ülaosa probleemidega (**sh teadaolev Barretti söögitoru**) patsientidele.

Ravimi väljakirjutajad peavad rõhutama ravimi annustamisjuhiste järgimise tähtsust ja valvsust 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 kõrvetised (või nende süvenemine).

Hüpokaltseemia tuleb välja ravida enne ravi alustamist risedronaatnaatriumiga. Teisi luu- ja mineraalainete ainevahetushäireid (st kõrvalkalilpnäärme düsfunktsioon, vitamiin D hüpvitamiinosis) tuleb ravida ravi alustamisel risedronaatnaatriumiga.

Kasvajatevastaseid raviskeeme, mis sisaldavad põhiliselt intravenoosselt manustatavaid bisfosfonaate saavatel patsientidel, on teatatud lõualuu osteonekroosist, mida üldiselt seostatakse hamba väljatõmbamise ja/või lokaalse infektsiooniga (sh osteomüeliit). Paljud neist patsientidest said ka kemoterapiat ja kortikosteroide. Lõualuu osteonekroosist on teatatud ka osteoporoosi patsientidel, kes on saanud suukaudseid bisfosfonaate.

Patsientidel, kellel on samaaegsed riskifaktorid (nt kasvaja, kemoterapia, radioterapia, kortikosteroidid, halb suuhügieen), tuleb enne ravi bisfosfonaatidega läbi viia hammaste kontroll koos sobiva profülaktikaga.

Ravi ajal peavad need patsiendid võimalusel vältima invasiivseid hambaravi protseduure. Patsientidel, kellel bisfosfonaat-ravi ajal kujuneb välja lõualuu osteonekroos, võib kirurgiline hambaravi seisundit halvendada. Hambaravi vajavate patsientide kohta puuduvad andmed, mis viitaksid, kas bisfosfonaatravi katkestamine vähendab lõualuu osteonekroosi tekkeriski.

Raviarsti kliiniline otsus peab juhinduma iga patsiendi raviplaani, arvestades individuaalset kasu/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 pöörli 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.

See ravim sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

See ravim sisaldab päikeseloojangukollast (E110) ja võib tekitada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ametlikke ravimite koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud, kuid kliiniliste uuringute käigus ei ole siiski leitud kliiniliselt olulisi koostoimeid teiste ravimitega. III faasi osteoporoosi uuringutes, kus risedronaatnaatriumi manustati iga päev, kasutasid atsetüülsalitsüülhapet või teisi MSPVA-id vastavalt 33% ja 45% patsientidest. III faasi uuringus manustamisega üks kord nädalas postmenopausis naistele, kasutasid atsetüülsalitsüülhapet või teisi MSPVA-id vastavalt 57% ja 40% patsientidest. Atsetüülsalitsüülhappe või teiste MSPVA-te regulaarsete kasutajate hulgas (manustasid 3 või enam päeva nädalas), keda raviti risedronaatnaatriumiga, oli seedetrakti ülaosa kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane kontrollrühma patsientidega.

Vajadusel võib risedronaatnaatriumi kasutada samaaegselt östrogeenidega (ainult naistel).

Mitmevalentseid katioone (nt kaltsiumi, magneesiumi, rauda ja alumiiniumi) sisaldavate ravimite samaaegne manustamine mõjutab risedronaatnaatriumi imendumist (vt lõik 4.4).

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

4.6 Rasedus ja imetamine

Risedronaatnaatriumi kasutamise kohta rasedatel naistel puuduvad piisavad andmed. Loomkatsetes on näidatud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimesele ei ole teada.

Loomkatsed viitavad sellele, et väike osa risedronaatnaatriumist eritub rinnapiima.

Risedronaatnaatriumi ei tohi kasutada raseduse ajal ega imetamisperioodil.

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 üle 15000 patsiendi. Enamus kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimetest olid kerged kuni mõõdukad ega nõudnud tavaliselt ravi lõpetamist.

Järgnevalt on loetletud risedronaatnaatriumiga võimalikult või tõenäoliselt seotud kõrvaltoimed, mida täheldati III faasi kliinilistes uuringutes osteoporoosiga postmenopausis naiste 36-kuulisel ravil risedronaatnaatriumiga annuses 5 mg ööpäevas (n=5020) või platseeboga (n=5048). Kõrvaltoimed on esitatud, kasutades järgmist esinemissageduste konventsiooni (sulgudes on toodud esinemissagedused platseeboga võrreldes): väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$; $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Närvisüsteemi häired

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

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: 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%), kõhulahtisus (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: luumurru- ja lihaskoe kahjustused (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 topeltpeetavas mitmekeskuselises uuringus, milles võrreldi risedronaatnaatriumi 5 mg üks kord ööpäevas (n=480) ja risedronaatnaatriumi 35 mg üks kord nädalas (n=485) osteoporoosiga postmenopausis naistel, olid üldised ohutus- ja talutavusprofiilid kummagi annuse puhul sarnased. Lisaks teatasid uurijad järgmistest võimalikult või tõenäoliselt ravimiga seotud kõrvaltoimetest

(esinemissagedus suurem 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 uuringus meestel olid üldine ohutus ja talutavus ravi- ja platseeborühmas sarnased. Kõrvaltoimed olid vastavuses eelnevalt naistel esinenud kõrvaltoimetega.

Laboratoorsed leiud

Mõnedel patsientidel täheldati varast, mööduvat, asümptomaatilist ja kergekujulist seerumi kaltsiumi- ja fosfaadisalduse langust.

Järgnevatest kõrvaltoimetest on teatatud turuletulekujärgsel kasutamisel (esinemissagedus teadmata):

Silma kahjustused

Iriit, uveit

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Lõualuu osteonekroos

Maksa ja sapiteede häired

Tõsised maksa häired. Enamikul teatatud juhtudest raviti patsiente ka teiste teadaolevalt maksa häireid põhjustavate ravimitega.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Ülitundlikkus ja nahareaktsioonid, sh angioödeem, generaliseerunud lööve, urtikaaria, bulloossed nahareaktsioonid ja leukotsitoklastiline vaskuliit, millest mõned olid rasked, sh üksikud Stevensi Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermise nekrolüüsi juhtumid.

Juuste väljalangemine.

Immuunsüsteemi häired

Anafülaktiline reaktsioon.

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Risedronaatnaatriumi üleannustamise ravi kohta puudub spetsiifiline informatsioon.

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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: bisfosfonaadid.

ATC-kood: M05BA07

Risedronaatnaatrium on püridiniül-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 postmenopausis naispatsientidel täheldati luukoe ainevahetuse biokeemiliste markerite langust 1 kuuga ja maksimum saavutati 3...6 kuu jooksul. Luukoe biokeemiliste markerite langus oli sarnane risedronaatnaatriumi 35 mg üks kord nädalas ja risedronaatnaatriumi 5 mg üks kord ööpäevas 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 anamneesis ja osteoporoos perekondlikus anamneesis. Osteoporoosi kliiniliseks tagajärjeks on luumurrud. Mida rohkem on riskifaktoreid, seda suurem on luumurru tõenäosus.

Selgroo nimmepiirkonna BMD (luu mineraalne tihedus) alusel üheaastases topeltpimedas paljukeskuselises uuringus menopausijärgse osteoporoosiga naistel oli risedronaatnaatrium 35 mg üks kord nädalas (n=485) terapeutiliselt ekvivalentne risedronaatnaatriumi annusega 5 mg üks kord ööpäevas (n=480).

Kliinilises programmis uuriti üks kord ööpäevas manustatava risedronaatnaatriumi mõju reieluu proksimaalse osa ja lülisambamurru tekke riskile varase ja hilise menopausiga naistel varasema luumurruga või ilma. Uuriti ööpäevaseid annuseid 2,5 mg ja 5 mg ning kõik grupid, sealhulgas kontrollgrupid, said lisaks kaltsiumi ja vitamiini D (kui lähteväärtused olid madalad). Uue lülisamba ja reieluu proksimaalse osa murru absoluutset ja suhtelist riski hinnati esimese juhuni kulunud aja analüüsi põhjal.

Kahte platseebogrupiga uuringusse kaasati 3661 postmenopausis naist, vanuses alla 85 aasta, kellel oli olnud selgroolülimurd. 3-aastane ravi risedronaatnaatriumiga annuses 5 mg ööpäevas vähendas uute selgroolülimurdude esinemist kontrollgrupiga võrreldes. 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 ööpäevas vähendas ka aastast kehapiikkuse kadu kontrollgrupiga võrreldes.

Kahte järgnevasse platseebokontrolliga uuringusse kaasati postmenopausis naisi vanuses üle 70 aasta varasemate selgroolülide murdudega ja ilma. 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. Naised vanuses ≥ 80 aastat kaasati uuringusse, kui neil oli vähemalt üks reieluu proksimaalse osa murru mitte-luustikuline riskifaktor või reieluukaela madal luutihedus. Risedronaatnaatriumi efektiivsuse statistiliselt oluline erinevus võrreldes platseeboga ilmneb üksnes annustega 2,5 mg ja 5 mg ööpäevas ravitud gruppide ühendandmetes. Järgnevad tulemused põhinevad vaid kliinilise praktika ja osteoporoosi praeguse definitsiooni alusel määratletud alagruppide *a-posteriori* analüüsil:

- Alagrupis, kus patsientidel oli reieluukaela BMD T-skoor $\leq -2,5$ SD (NHANES III) ja vähemalt üks varasem selgroolüli murd, vähendas 3-aastane ravi risedronaatnaatriumiga reieluu proksimaalse osa murdude tekke riski 46%, võrreldes kontrollgrupiga (risedronaatnaatriumi

- 2,5 mg ja 5 mg annustega ühendgrupis oli reieluu proksimaalse osa murdude esinemissagedus 3,8% ja platseeborühmas 7,4%);
- Andmed viitavad sellele, et väga eakate (≥ 80 -aastaste) patsientide puhul on kaitsev 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 murdude tekke riski vähenemist madala reieluukaela luutihedusega patsientidel nii varasema selgroolülimurru esinemisel kui ilma selleta.

3-aastane ravi risedronaatnaatriumiga annuses 5 mg ööpäevas suurendas luutihedust kontrollgrupiga võrreldes selgroo nimmepiirkonnas, reieluukaelas, pöörilas ja randmes ning hoidis ära luukao kodarluus.

3-aastase risedronaatnaatriumi manustamisega annuses 5 mg ööpäevas saavutatud luukao pidurdumine osutus kiiresti pöörduvaks 1-aastase jälgimisperioodi jooksul, mil ravimit ei manustatud.

Pärast postmenopausis naiste 2...3-aastast ravi risedronaatnaatriumiga annuses 5 mg ööpäevas võetud luubiopsiates täheldati ootuspäraselt mõõdukalt vähenenud luukadu. 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 risedronaatnaatriumi kui ka kontrollgrupis, kellel esines mõõdukaid kuni tõsiseid seedetrakti kaebusi, ei tõendanud raviga seotud mao-, kaksteistsõrmiku- ega söögitoruhaavandite teket, kuigi risedronaatnaatriumi grupis täheldati aeg-ajalt duodeniiti.

Osteoporoosi ravi meestel

2-aastane topeltpime platseebokontrolliga uuring näitas risedronaatnaatriumi annuse 35 mg üks kord nädalas efektiivsust 284 osteoporoosiga meespatsiendil (vanuses 36...84 aastat, risedronaatnaatrium 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 risedronaatnaatriumi annusega 35 mg üks kord nädalas suurendas selgroo nimmeosa, reieluukaela, pöörila ja kogu puusaluu mineraalset tihedust (BMD) võrreldes platseeboga. Luumurdudevastast toimet selles uuringus ei täheldatud. Risedronaatnaatriumi toime luule (BMD tõus ja BTM langus) on meestel ja naistel sarnane.

Lapsed

Risedronaatnaatriumi ohutust ja efektiivsust on uuritud 3-aastases uuringus (randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrollitud, multitsentriline paralleelgruppidega uuring, kestusega üks aasta, millele järgnes 2 aastat avatud ravi) kerge kuni mõõduka *osteogenesis imperfecta*'ga pediaatrilistel patsientidel vanuses 4...16 eluaastat. Selles uuringus said 10...30 kg kaaluvad patsiendid 2,5 mg risedronaati ööpäevas ja rohkem kui 30 kg kaaluvad patsiendid 5 mg risedronaati ööpäevas. Pärast esimese aasta randomiseeritud, topeltpimedat, platseebokontrollitud faasi täitumist, näitasid tulemused selgroo nimmepiirkonna BMD (luu mineraalne tihedus) tõusu risedronaadigrupis statistiliselt olulisel määral võrreldes platseeboga, kuigi risedronaadigrupis leiti vähemalt üks uus morfomeetiline selgroolüli murd (röntgenoloogiliselt tuvastatud) võrreldes platseebogrupiga. Ühe aasta pikkuse topeltpimedat perioodi jooksul teatas kliinilistest luumurdudest 30,9% patsientidest risedronaadigrupis ja 49,0% patsientidest platseebogrupis.

Avatud ravi perioodil, kui kõik patsiendid said risedronaatravi (12. kuni 36. kuu), teatati kliinilistest luumurdudest 65,3% patsientide poolt, kes algselt randomiseeriti platseebogruppi ja 52,9% patsientide poolt, kes algselt randomiseeriti risedronaadigruppi. Kokkuvõtteks, uuringu tulemused ei ole piisavad toetamiseks 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 annustega 2,5...30 mg; mitmekordse annuse uuringud 2,5...5 mg ööpäevas ning kuni 50 mg üks kord nädalas manustatuna). Tableti keskmine suukaudne biosaadavus on 0,63% ja see väheneb, kui risedronaatnaatriumi manustatakse koos toiduga. Biosaadavus oli sarnane meestel ja naistel.

Jaotumine

Keskmine tasakaalukontsentratsiooni jaotusruumala on inimestel 6,3 l/kg. Seonduvus plasmavalkudega on 24%.

Metabolism

Puuduvad tõendid risedronaatnaatriumi süsteemse metabolismi kohta.

Eritumine

Ligikaudu pool imendunud annusest eritub uriiniga 24 tunni jooksul ja 85% intravenoosest annusest eritub uriiniga 28 päevaga. Keskmine neerukliirens on 105 ml/min ja keskmine kogukliirens 122 ml/min, erinevus tuleneb tõenäoliselt imendumisest luudesse. Neerukliirens ei sõltu kontsentratsioonist ja neerukliirens on linearses sõltuvuses kreatiniini 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-te kasutajad: atsetüülsalitsüülhappe või MSPVA-te regulaarsetel kasutajatel (3 või enam päeva nädalas) oli seedetrakti ülaosa kõrvaltoimete esinemissagedus risedronaatnaatriumiga ravitud patsientidel sarnane kontrollgrupiga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilistes uuringutes rottidel ja koertel täheldati risedronaatnaatriumi annusest sõltuvat toksilist mõju maksale, rottidel peamiselt ensüümide aktiivsuse tõusuna koos histoloogiliste muutustega. Nende tähelepanekute kliiniline tähtsus ei ole teada. Inimese raviannust ületavate annuste manustamisel rottidele ja koertele täheldati toksilist toimet munanditele. Närilistel esines sageli annusest sõltuvat ülemiste hingamisteede ärritust. Sarnast toimet on täheldatud ka teistel bisfosfonaatidel. Pikemaajalistes uuringutes närilistega täheldati toimet alumistele hingamisteedele, kuid nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada. Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes täheldati kliinilistele annustele lähedaste annustega ravitud rottide loodetel rinnaluu ja/või koljuluu luustumismuutusi ning hüpokaltseemiat ja suuremat tiinuse lõpule kandnud emasloomade hulgas. Teratogeensust ei ilmnenud manustamisel rottidele annustes 3,2 mg/kg/ööpäevas ja küülikutele annustes 10 mg/kg/ööpäevas, 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

Maisitärklis

Preželatiniseeritud maisitärklis

Kolloidne veevaba ränidioksiid
Naatriumstearüülfumaraat
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 400
Kollane raudoksiid (E172)
Polüsorbaat 80 (E433)
Päikeseloojangukollane (E110)
Punane raudoksiid (E172)

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

Läbipaistvad PVC/PVdC-alumiiniumblistrid pappkarbis.

Blistrid on pakendatud karpidesse, mis sisaldavad 1, 2, 4, 8, 10, 12, 12 (3x4), 14, 16, 16 (4x4) või 30 tabletti.

Haiglapakendid: 4 (4x1), 10 (10x1) või 50 (50x1) tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

609008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.10.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.03.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud novembris 2014