

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Risedronat Actavis 35 mg filmuhúðaðar töflur

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 35 mg af risedrónatnatríum (ókristölluðu), sem jafngildir 32,48 mg af risedrónsýru.

Hjálparefni: Hver filmuhúðuð tafla sem inniheldur ókristallað risedrónatnatríum inniheldur 153,18 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Appelsínugul, 9,0 mm, kringlótt, filmuhúðuð tafla.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

- Meðferð á beinþynningu eftir tíðahvörf, til að draga úr hættu á brotum í hrygg.
- Meðferð á staðfestri beinþynningu eftir tíðahvörf, til að draga úr hættu á mjaðmarbrotum (sjá kafla 5.1).
- Meðferð á beinþynningu hjá karlmönnum, sem mikil hætta er á að beinbrotni (sjá kafla 5.1).

Risedronat Actavis 35 mg er ætlað til notkunar hjá fullorðnum.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ráðlagður skammtur hjá fullorðnum er ein 35 mg tafla til inntöku vikulega. Taka skal töfluna alltaf á sama vikudegi.

Frásog risedrónatnatríums verður fyrir áhrifum af fæðu og til að tryggja nægilegt frásog eiga sjúklingar því að taka Risedronat Actavis 35 mg:

- Fyrir morgunverð: Að minnsta kosti 30 mínútum fyrir fyrstu máltíð, töku annarra lyfja eða fyrsta drykk dagsins (nema drykkjarvatns).

Ef skammtur gleymist á að ráðleggja sjúklingum að taka eina Risedronat Actavis 35 mg töflu sama dag og munað er eftir því. Síðan eiga sjúklingar að halda áfram að taka lyfið vikulega á sama vikudegi og venjulega. Ekki á að taka tvær töflur sama dag.

Töfluna verður að gleypa í heilu lagi og má hvorki sjúga hana né tyggja. Við töku Risedronat Actavis á að vera í uppréttri stöðu og taka töfluna með glasi af drykkjarvatni ( $\geq 120$  ml), til að auðvelda að hún komist niður í maga. Sjúklingar eiga ekki að leggjast útaf næstu 30 mínúturnar eftir töku töflunnar (sjá kafla 4.4).

Íhuga skal töku kalsíums og D-vítamíns til viðbótar ef ekki er nóg af þeim efnum í fæðunni.

Ákjósanleg meðferðarlengd bisfosfónata gegn beinþynningu hefur ekki verið ákveðin. Þörf fyrir áframhaldandi meðferð ætti að vera endurmetin reglulega með tilliti til ávinnings og hugsanlegar áhættu af notkun Risedronat Actavis fyrir hvern sjúkling fyrir sig, sérstaklega eftir notkun í 5 ár eða lengur.

### **Sérstakir sjúklingahópar**

*Aldraðir:* Ekki þarf að breyta skömmtum þar sem aðgengi, dreifing og brotthvarf er svipað hjá öldruðum (> 60 ára) samanborið við yngri einstaklinga. Einnig hefur verið sýnt fram á þetta hjá háöldruðum, 75 ára og eldri, eftir tíðahvörf.

*Skert nýrnastarfsemi:* Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga til miðlungi skerta nýrnastarfsemi. Ekki má nota risedrónatnatríum hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun minni en 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.3 og 5.2).

*Skert lifrarstarfsemi:* Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta öryggi eða verkun risedrónats hjá þessum hópi sjúklinga. Risedrónat er ekki umbrotið í lifur, því er ólíklegt að þörf sé á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

*Börn og unglingar:* Ekki er mælt með notkun risedrónatnatríums fyrir börn yngri en 18 ára vegna ófullnægjandi gagna um öryggi og virkni lyfsins (sjá einnig kafla 5.1).

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum.  
Blóðkalsíumlækkun (sjá kafla 4.4).  
Meðganga og brjóstgjöf.  
Alvarlega skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Matur, drykkir (aðrir en drykkjarvatn) og lyf sem innihalda fjölgildar katjónir (svo sem kalsíum, magnesíum, járn og ál) hindra frásog bisfosfónata og á ekki að taka þau á sama tíma og Risedronat Actavis (sjá kafla 4.5).  
Til að tilætluð verkun náist verður að fylgja ráðleggingum um töku lyfsins nákvæmlega (sjá kafla 4.2).

Virkni bisfosfónata við meðferð beinþynningar tengist áhrifum á lága steinefnaþéttni í beinum og/eða tíðum beinbrotum.

Hár aldur eða klínískir áhættuþættir á beinbrotum einir sér eru ekki nægar ástæður til að hefja meðferð við beinþynningu með bisfosfónötum.

Vísbendingar sem styðja verkun bisfosfónata, þar á meðal risedrónats hjá háöldruðum (>80 ára), eru takmarkaðar (sjá kafla 5.1).

Bisfosfónöt hafa verið tengd vélindabólgu, magabólgu, sáramyndun í vélinda og í maga/skeifugörn.

Því skal gæta sérstakrar varúðar:

- hjá sjúklingum með sögu um kvilla í vélinda sem seinka færslu um eða tæmingu vélinda, t.d. þrengsli eða vélindalokakrampi
- hjá sjúklingum sem geta ekki verið í uppréttri stöðu í a.m.k. 30 mínútur eftir að þeir hafa tekið töfluna inn.
- ef risedrónatnatríum er gefið sjúklingum með virka eða nýlega kvilla í vélinda eða efri hluta meltingarvegjar.

Þeir sem ávísu lyfinu eiga að brýna fyrir sjúklingum mikilvægi þess að fara eftir skammtaleiðbeiningum og vera vakandi gagnvart merkjum og einkennum sem geta bent til vandkvæða í vélinda. Leiðbeina skal sjúklingum um að leita tímanlega til læknis ef þeir verða varir við einkenni frá vélinda eins og kyngingartregðu, verk við kyngingu, verk aftan brjóstbeins, brjóstsviða eða versnun hans.

Meðhöndla á blóðkalsíumlækkun áður en meðferð með Risedronat Actavis hefst. Meðhöndla á aðrar truflanir á efnaskiptum beina og steinefna (t.d. kalkkirtlatruflun, D-vítamínskort) um leið og Risedronat Actavis meðferð hefst.

Greint hefur verið frá beindrepi í kjálka, sem tengist yfirleitt því að tennur séu dregnar úr og/eða staðbundinni sýkingu (þ.á m. bein- og mergbólgu), hjá krabbameinssjúklingum sem fá m.a. meðferð með bisfosfónötum í bláæð. Margir þessara sjúklinga voru einnig í lyfjameðferð við krabbameini og fengu jafnframt barkstera. Einnig hefur verið greint frá beindrepi í kjálka hjá sjúklingum með beinþynningu sem fengu bisfosfónöt til inntöku.

Íhuga ætti tannskoðun m.t.t. forvarna, áður en meðferð með bisfosfónötum er hafin, hjá sjúklingum með tiltekna áhættuþætti (t.d. krabbamein, krabbameinslyfjameðferð, geislameðferð, barksterameðferð, lélega tannhirðu).

Þessir sjúklingar eiga helst að forðast viðamiklar tannaðgerðir meðan á meðferð stendur. Hjá sjúklingum, þar sem beindrep í kjálka myndast meðan á meðferð með bisfosfónötum stendur, getur tannaðgerð gert einkennin verri. Ekki eru til gögn sem skera úr um það hvort það dragi úr hættunni á beindrepi í kjálka að hætta meðferð bisfosfónata hjá sjúklingum sem þurfa að fara í tannaðgerð. Klínískt mat læknis, byggt á mati á áhættu/ávinningi fyrir hvern sjúkling fyrir sig, skal lagt til grundvallar meðferðaráætlun sjúklings.

#### *Afbrigðileg brot á lærlegg*

Greint hefur verið frá afbrigðilegum brotum rétt neðan við lærhnútu (subtrochanteric fractures) og brotum á lærleggsbol (diaphyseal fractures) í tengslum við meðferð með bisfosfónötum, einkum hjá sjúklingum á langtímameðferð við beinþynningu. Þessi þverbrot eða stuttu skábrot geta komið fram hvar sem er á lærleggnum frá því rétt fyrir neðan minni lærhnútu og að staðnum rétt fyrir ofan hnjakolla (supracondylar flare). Þessi brot hafa komið fram eftir mjög lítinn eða engan áverka og sumir sjúklingar hafa fundið fyrir verk í læri eða nára, oft samhliða því sem líkst hefur álagsbrotum við myndgreiningu, vikum eða mánuðum áður en í ljós komu brot þvert í gegnum lærlegg. Brotin eru oft í báðum lærleggjum og því skal rannsaka lærlegginn í hinum fótleggjum hjá sjúklingum sem eru á meðferð með bisfosfónötum og hafa fengið brot á lærleggsbol. Einnig hefur verið greint frá því að þessi brot grói illa.

Íhuga skal að hætta meðferð með bisfosfónötum ef grunur leikur á að um afbrigðileg lærleggsbrot sé að ræða að teknu tilliti til mats á einstaklingsbundnum ávinningi og áhættu hjá hverjum og einum sjúklingi. Ráðleggja skal sjúklingum að greina frá öllum verkjum í læri, mjöðm eða nára meðan á meðferð með bisfosfónötum stendur og leggja skal mat á alla sjúklinga sem hafa slík einkenni með tilliti til hugsanlegra lærleggsbrota.

Þetta lyf inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Engar formlegar rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar. Hins vegar sáust engar klínískt mikilvægar milliverkanir við önnur lyf í klínískum rannsóknum.

Í risedronatnatríum fasa III rannsóknum á daglegum skömmtum við beinþynningu var greint frá notkun asetýlsalicýlsýru hjá 33% sjúklinga og notkun annarra bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) hjá 45% sjúklinga.

Í fasa III rannsókn á vikulegum skömmtum hjá konum eftir tíðahvörf var greint frá notkun asetýlsalicýlsýru hjá 57% sjúklinga og notkun annarra bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) hjá 40% sjúklinga.

Meðal þeirra sem notuðu asetýlsalicýlsýru eða önnur bólgueyðandi gigtarlyf reglulega (3 eða fleiri daga í viku) var tíðni aukaverkana frá efri hluta meltingarvegar svipuð hjá þeim sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með risedronatnatríum og þeim sem voru í samanburðarhópnum.

Ef þess er talið þörf má nota rísedrónatnatríum samhliða uppbótarmeðferð með estrógeni (aðeins hjá konum).

Samhliða inntaka lyfja sem innihalda fjölgildar katjónir (t.d. kalsíum, magnesíum, járn og ál) hindrar frásog Risedronat Actavis (sjá kafla 4.4).

Rísedrónatnatríum umbrotnar ekki í líkamanum, örvar ekki cýtókróm P450 ensím og er lítið próteinbundið.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### ***Meðganga***

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um notkun rísedrónatnatríums hjá barnshafandi konum. Rannsóknir á dýrum hafa leitt í ljós eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er óþekkt. Risedronat Actavis má ekki nota á meðgöngu.

##### ***Brjóstgjöf***

Rannsóknir á dýrum gefa til kynna að lítið magn rísedrónatnatríums berist yfir í brjóstamjól. Konur með barn á brjósti mega ekki nota Risedronat Actavis.

##### ***Frjósemi***

Ekki er vitað hvort Risedronat Actavis hefur áhrif á frjósemi.

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla hafa komið fram.

#### **4.8 Aukaverkanir**

Rísedrónatnatríum hefur verið rannsakað í fasa III klínískum rannsóknum hjá fleiri en 15.000 sjúklingum. Flestar aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum voru vægar eða í meðallagi alvarlegar og yfirleitt þurfti ekki að gera hlé á meðferðinni vegna þeirra.

Aukaverkanir, sem skýrt hefur verið frá í fasa III klínískum rannsóknum hjá konum með beinþynningu eftir tíðahvörf sem meðhöndlaðar voru í allt að 36 mánuði með rísedrónatnatríumi 5 mg/dag (n=5.020) eða lyfleysu (n=5.048) og taldar voru hugsanlega eða líklega tengdar rísedrónatnatríumi, eru taldar upp hér á eftir og auðkenndar á eftirfarandi hátt (tíðni samanborið við lyfleysu er sýnd innan sviga):  
mjög algengar ( $\geq 1/10$ )  
algengar ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )  
sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )  
mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )  
koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ )  
tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

##### ***Taugakerfi***

*Algengar:* höfuðverkur (1,8% á móti 1,4%).

##### ***Augu***

*Sjaldgæfar:* lithimnubólga\*

##### ***Meltingarfæri***

*Algengar:* hægðatregða (5,0% á móti 4,8%), meltingartruflun (4,5% á móti 4,1%), ógleði (4,3% á móti 4,0%), kviðverkir (3,5% á móti 3,3%), niðurgangur (3,0% á móti 2,7%).

*Sjaldgæfar:* magabólga (0,9% á móti 0,7%), vélindabólga (0,9% á móti 0,9%), kyngingartregða (0,4% á móti 0,2%), skeifugarnarbólga (0,2% á móti 0,1%), sár í vélinda (0,2% á móti 0,2%).

*Mjög sjaldgæfar:* tungubólga ( $< 0,1%$  á móti 0,1%), þrengsli í vélinda ( $< 0,1%$  á móti 0,0%).

### **Stoðkerfi og stoðvefur**

*Algengar:* verkir í vöðvum og beinum (2,1% á móti 1,9%).

### **Rannsóknaniðurstöður**

*Mjög sjaldgæfar:* óeðlilegar niðurstöður úr prófum á lifrarstarfsemi\*.

\* Engin tilvik, sem skipta máli, hafa komið fram í fasa III rannsóknum á beinþynningu; tíðni er byggð á aukaverkunum/rannsóknaniðurstöðum/endurkomu einkenna í fyrri klínískum rannsóknum.

Í tvíblindri fjölsetra rannsókn sem stóð í 1 ár, þar sem borin voru saman rísedronatnatríum 5 mg á dag (n=480) og rísedronatnatríum 35 mg vikulega (n=485) hjá konum með beinþynningu eftir tíðahvörf, kom fram sambærilegt öryggi og þol. Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum til viðbótar sem rannsakendur töldu hugsanlega eða líklega lyfjatengdar (tíðni hærri í hópnunum sem fékk rísedronatnatríum 35 mg en hjá þeim sem fengu rísedronatnatríum 5 mg): meltingarfærakvillar (1,6% samanborið við 1,0%) og verkur (1,2% samanborið við 0,8%).

Í rannsókn sem stóð í 2 ár, reyndist öryggi og þol hjá karlmönnum með beinþynningu sambærilegt hjá þeim sem fengu meðferð og þeim sem voru í lyfleysuhópnum. Aukaverkanir virðast vera sambærilegar þeim sem áður hafa sést hjá konum.

### **Rannsóknaniðurstöður**

Snemmkomin, tímabundin, einkennalaus og væg lækun á gildum kalsíums og fosfats í sermi hefur sést hjá nokkrum sjúklingum.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum eftir markaðssetningu lyfsins:

### **Augu**

*Tíðni ekki þekkt:* lithimnubólga, æðahjúpsbólga

### **Húð og undirhúð**

*Tíðni ekki þekkt:* ofnæmi og einkenni frá húð, þ.m.t. ofsabjúgur, útbrot sem geta komið hvar sem er á líkamann, ofsakláði og blöðrun á húð, sum tilfelli alvarleg þ.á m. einstaka tilfelli af Stevens-Johnson heilkenni, drepí í húðþekju (e. toxic epidermal necrolysis) og niðurbrot hvítra blóðkorna (leukocytoclastic vasculitis).  
Hárlos.

### **Stoðkerfi og stoðvefur**

*Mjög sjaldgæfar:* afbrigðileg brot rétt neðan lærhnútu og brot á lærleggsbol (aukaverkanir af völdum bisfosfónata)

*Tíðni ekki þekkt:* beindrep í kjálka

### **Ónæmiskerfi**

*Tíðni ekki þekkt:* bráðaofnæmi

### **Lifur og gall**

*Tíðni ekki þekkt:* alvarlegar truflanir á lifrarstarfsemi. Í flestum tilkynntum tilfellum fengu sjúklingar einnig önnur lyf sem er þekkt er að valdi truflunum á lifrarstarfsemi

## **4.9 Ofskömmun**

Engar sértækar upplýsingar liggja fyrir um meðferð við ofskömmun af völdum rísedronatnatríums.

Við verulega ofskömmun má búast við lækun á kalsíum í sermi. Einkenni blóðkalsíumlækkunar geta einnig komið fram hjá sumum þessara sjúklinga. Þau eru m.a. doði í kringum munninn og náladofi, sem eru fyrstu einkenni blóðkalsíumlækkunar, vöðvakrampar, flog og hugsanlega lífshættulegt ástand svo sem krampar í raddböndum og óreglulegur hjartsláttur.

Gefa á mjólk eða sýrubindandi lyf sem innihalda magnesíum, kalsíum eða ál til að binda ríseðronat og draga úr frásogi ríseðronatnatríums. Ef um verulega ofskömmun er að ræða má íhuga magaskolon til að fjarlægja ríseðronatnatríum sem ekki hefur frásogast.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bisfosfónöt, ATC-flokkur: M05 BA 07

Ríseðronatnatríum er píridínýl bisfosfónat sem binst hýdroxýapatíti í beinum og hindrar endurfrásog úr beinum af völdum beinæta (osteoclasts). Umsetning beina minnkar á meðan virkni beinkímfrumna (osteoblasts) og útfelling steinefna í beinum er óskert. Í forklínískum rannsóknum kom fram að ríseðronatnatríum vinnur öflugt gegn beinætum og endurfrásogi úr beinum og háð skömmtum eykur það beinmassann og líftæknilegan styrkleika beinagrindar. Í klínískum rannsóknum og rannsóknum á lyfhrifum var virkni ríseðronatnatríums staðfest með mælingum á lífefnafræðilegum breytum umsetningar beina. Minnkun á lífefnafræðilegum breytum umsetningar beina sást innan eins mánaðar og náði hámarki eftir 3-6 mánuði í rannsóknum á konum eftir tíðahvörf.

Minnkun á lífefnafræðilegum breytum umsetningar beina var sambærileg með ríseðronatnatríum 35 mg og 5 mg á dag eftir 12 mánuði.

Minnkun á lífefnafræðilegum breytum umsetningar beina sást fyrst eftir 3 mánuði og sást ennþá eftir 24 mánuði í rannsókn á karlmönnum með beinþynningu.

#### **Meðferð á beinþynningu eftir tíðahvörf**

Fjöldi áhættuþátta tengjast beinþynningu eftir tíðahvörf þar á meðal lítill beinmassi, lág steinefnapéttni í beinum, snemmkomin tíðahvörf, saga um reykingar og fjölskyldusaga um beinþynningu.

Klínískar afleiðingar beinþynningar eru beinbrot. Hætta á beinbrotum eykst í samræmi við fjölda áhættuþátta.

Sýnt hefur verið fram á að 35 mg af ríseðronatnatríum vikulega (n=485) var sambærilegt við 5 mg af ríseðronatnatríum daglega (n=480), miðað við áhrif á meðalbreytingar á steinefnapéttni í beinum (BMD) í lendarhrygg í tvíblindri fjölsetra rannsókn sem stóð í 1 ár hjá konum með beinþynningu eftir tíðahvörf. Í klínískum rannsóknum á ríseðronatnatríum sem gefið var einu sinni á dag var verkun ríseðronatnatríums á hættu á hrygg- og mjaðmabroti rannsökuð og voru þátttakendur konur sem höfðu ýmist gengið í gegnum snemmkomin eða síðbúin tíðahvörf og höfðu ýmist hlotið beinbrot eða ekki. 2,5 mg og 5 mg sólarhringsskammtar voru rannsakaðir og allir hópar, viðmiðunarhópar þar með taldir, fengu kalsíum og D-vítamín (ef upphafsgildi voru lág).

Algild og afstæð hætta á nýjum hrygg- og mjaðmarbrotum var áætluð með því að styðjast við tímenn þar til fyrsta brot átti sér stað.

- Í tveimur samanburðarrannsóknum við lyfleysu (n=3.661) voru þátttakendur konur komnar yfir tíðahvörf og voru yngri en 85 ára og höfðu hryggbrotnað áður en rannsóknirnar hófust. Ríseðronatnatríum 5 mg daglega gefið í þrjú ár minnkaði hættu á nýjum hryggbrotum miðað við samanburðarhópinn. Hjá konum sem höfðu hryggbrotnað tvisvar sinnum var hætta á endurteknu broti 49% minni og 41% minni hjá þeim sem höfðu hryggbrotnað einu sinni (tíðni nýrra hryggbrota hjá þeim sem fengu ríseðronatnatríum var 18,1% og 11,3%, en 29% og 16,3% hjá þeim sem fengu lyfleysu). Áhrif meðferðar komu í ljós strax í lok fyrsta meðferðarárs. Ávinningur kom einnig fram hjá konum sem höfðu oft brotnað áður en rannsóknirnar hófust. Ríseðronatnatríum 5 mg á dag minnkaði einnig árlegt hæðartap miðað við samanburðarhóp.

- Í tveimur frekari samanburðarrannsóknum við lyfleysu voru þátttakendur konur eldri en 70 ára komnar yfir tíðahvörf og höfðu ýmist hryggbrotnað eða ekki þegar rannsóknirnar hófust. Þátttaka 70-79 ára kvenna var bundin við að þær væru með beinþéttistuðul (BMD) T-stig  $<-3$  SD í lærleggshálsi (mælikvarði framleiðanda; þ.e.  $-2,5$  SD með því að nota NHANES III) og a.m.k. einn áhættuþátt að auki. Þátttaka kvenna  $\geq 80$  ára í rannsóknunum var bundin við að a.m.k. einn áhættuþáttur mjaðmarbrots ekki beinagrindartengdur væri til staðar eða beinþéttni í lærleggshálsi væri lág. Tölfræðilega marktæk verkun risedrónats í samanburði við lyfleysu næst því aðeins að niðurstöðum úr báðum meðferðarhópunum, bæði þeim sem fékk 2,5 mg og þeim sem fékk 5 mg, væru lagðar saman. Eftirfarandi niðurstöður eru aðeins byggðar á síðari greiningum á undirflokkum skilgreindum samkvæmt klínískri reynslu og nógildandi skilgreiningum á beinþynningu:
  - Hjá undirflokkum sjúklinga með BMD T-stig  $\leq -2,5$  SD í lærleggshálsi (NHANES III) og að minnsta kosti eitt hryggbrot áður en rannsókn hófst dró risedrónatnatríum sem gefið var í 3 ár úr hættu á mjaðmarbroti um 46 % í samanburði við samanburðarhópinn (tíðni mjaðmarbrota bæði hjá þeim sem fengu 2,5 mg af risedrónatnatríum og þeim sem fengu 5 mg var 3,8%, en 7,4% hjá þeim sem fengu lyfleysu).
  - Upplýsingar benda til að enn takmarkaðri vörn geti sést hjá þeim sem eru mjög aldraðir ( $\geq 80$  ára). Þetta getur verið vegna þess að aðrir þættir, ekki beinagrindartengdir, skipti meira máli hvað varðar mjaðmarbrot þegar aldur færir yfir. Síðara mat á gögnum úr þessum rannsóknum benti til minnkandi hættu á nýjum hryggbrotum hjá sjúklingum með lága beinþéttni í lærleggshálsi án hryggbrots og hjá sjúklingum með lága beinþéttni í lærleggshálsi með eða án hryggbrots.
  - Risedrónatnatríum 5 mg daglega, í þrjú ár jók beinþéttni í lendarhrygg, lærleggshálsi, lærhnútu og úlnlið miðað við samanburðarhóp og viðhélt beinþéttni í sveifarbol (mid-shaft radius).
  - Við eftirfylgni í eitt ár eftir þriggja ára meðferð með 5 mg af risedrónatnatríum á dag gengu bælandi áhrif risedrónatnatríums á umsetningarhraða beina hratt til baka.
  - Vefsýni úr beinum kvenna eftir tíðahvörf sem fengið höfðu risedrónatnatríum 5 mg daglega í 2 til 3 ár sýndu eins og vænta mátti miðlungi mikla minnkun á umsetningu beina. Bein sem myndaðist meðan á risedrónatnatríummeðferð stóð hafði eðlilega flöguuppbyggingu og steinefnaútfellingu. Þessar upplýsingar ásamt minnkandi tíðni hryggbrota tengdum beinþynningu hjá konum með beinþynningu virðast ekki benda til skaðlegra áhrifa á gæði beina.
  - Niðurstöður speglana á nokkrum sjúklingum með þónokkur til mikil óþægindi frá meltingarfærum, bæði úr risedrónatnatríumhópnum og samanburðarhópnum, sýndu engin merki þess að meðferðin ylli maga-, skeifugarnar- eða vélindasárum þótt einstaka tilvik af skeifugarnarbólgu sæist í risedrónatnatríumhópnum.

### **Meðferð við beinþynningu hjá karlmönnum**

Risedrónatnatríum 35 mg gefið einu sinni í viku sýndi verkun hjá karlmönnum með beinþynningu (á aldursbilinu 36 til 84 ára) í 2 ára, tvíblindri, samanburðarrannsókn við lyfleysu hjá 284 sjúklingum (sem fengu risedrónatnatríum 35 mg  $n = 191$ ). Allir sjúklingar fengu kalsíum og D vítamín sem viðbótarmeðferð.

Aukning á steinefnaþéttni í beinum (BMD) kom fram allt að 6 mánuðum eftir að meðferð með risedrónatnatríum hófst. Risedrónatnatríum 35 mg gefið einu sinni í viku jók meðal steinefnaþéttni í beinum í lendarhrygg, lærleggshálsi, lærhnútu og mjöðm samanborið við lyfleysu eftir 2 ára meðferð. Í þessari rannsókn var ekki sýnt fram á verkun gegn beinbrotum.

Áhrif risedrónatnatríums á bein (aukin steinefnaþéttni í beinum og minni umsetning beina) voru sambærileg hjá körlum og konum.

### **Börn**

Í yfirstandandi rannsókn er verið að rannsaka öryggi og verkun risedrónatnatríums hjá börnum með beinbrotsýki (osteogenesis imperfecta), á aldrinum 4 ára til yngri en 16 ára.

Sýnt var fram á tölfræðilega marktæka aukningu á beinþéttni í lendarhrygg hjá risedrónat-hópnum samanborið við lyfleysuhópinn, eftir lok eins árs slembaðs, tvíblindis samanburðartímabils með lyfleysu. Í formmælingu (greint með röntgenmynd) kom hins vegar fram aukinn fjöldi a.m.k. eins nýs brots á hryggjarlið hjá risedrónat-hópnum samanborið við lyfleysuhópinn.

Heildarniðurstöður styðja ekki notkun rísedrónatnatríums hjá börnum með beinbrotasýki (osteogenesis imperfecta).

## 5.2 Lyfjahlvörf

*Frásog:* Frásog eftir inntöku eins skammts er tiltölulega hratt ( $t_{max} \sim 1$  klst.) og er óháð skammtastærðum sem rannsóknin tók til (stakskammtarannsókn, 2,5 mg til 30 mg, fjölskammtarannsóknir, 2,5 mg til 5 mg á dag og allt að 50 mg á viku). Aðgengi eftir inntöku töflunnar er að meðaltali 0,63% og minnkar ef rísedrónatnatríum er tekið með mat. Aðgengi var svipað hjá körlum og konum.

*Dreifing:* Dreifingarrúmmál við stöðuga þéttni er að meðaltali 6,3 l/kg hjá fólki. Próteinbinding lyfsins í plasma er um 24%.

*Umbrot:* Ekkert bendir til altæks umbrots rísedrónatnatríums.

*Brotthvarf:* Um helmingur frásogaðs skammts skilst út í þvagi innan 24 klst. og 85% af skammti sem gefinn er í æð endurheimtast í þvagi eftir 28 daga. Nýrnaúthreinsun er að meðaltali 105 ml/mín. og heildarúthreinsun er að meðaltali 122 ml/mín. Þar sem muninn má væntanlega rekja til úthreinsunar vegna aðsogs á bein. Nýrnaúthreinsun er óháð þéttni og línulegt samband er á milli nýrnaúthreinsunar og kreatínínúthreinsunar.

Rísedrónatnatríum sem ekki frásogast útskilst óbreytt með hægðum. Eftir inntöku sýnir ferill blóðþéttni-tíma þrjá brotthvarfsfasa með lokahelmingunartímann 480 klst.

### *Sérstakir sjúklingahópar:*

*Aldraðir:* Aðgengi, dreifing og brotthvarf voru svipuð hjá öldruðum (> 60 ára) og yngri einstaklingum.

*Skert nýrnastarfsemi:* Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með væga til miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi, en notkun rísedrónats er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun minni en 30 ml/mín).

*Þeir sem nota asetýlsalicýlsýru/bólguveyðandi gigtarlyf (NSAID):* Tíðni aukaverkana frá efri hluta meltingarvegar hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með rísedrónatnatríum var svipaður hjá þeim sem notuðu asetýlsalicýlsýru eða önnur NSAID reglulega (þrjá eða fleiri daga í hverri viku) og hjá þeim sjúklingum sem voru í samanburðarhópnum.

*Breytileiki tengdur kynþáttum:* Sýnt hefur verið fram á að plasmabéttni rísedrónats eftir gjöf 2,5 mg af rísedrónati hjá japönsku þýði var næstum sambærileg og þéttni í sermi eftir gjöf 5 mg hjá þýði hvíttra manna. Vegna breytileika á lyfjahlvörfum rísedrónats er tengist kynþáttum virðist frásog rísedrónats virkara hjá japönskum en hvítum einstaklingum.

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum hjá rottum og hundum komu fram skammtaháðar eiturverkanir rísedrónatnatríums á lifur, aðallega sem ensím aukning og sem vefjafræðilegar breytingar í rottum. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er óþekkt. Eiturverkanir á eistu komu fram í rottum og hundum eftir skammta, sem eru hærri en meðferðarskammtar ætlaðir mönnum. Skammtaháð erting í efri hluta öndunarfæra kom oft fram hjá nagdýrum. Svipaðar verkanir hafa sést eftir notkun annarra bisfosfónata. Áhrif á neðri hluta öndunarfæra sáust einnig í langtímarannsóknum á nagdýrum, en klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er óljóst. Í rannsókn á eiturverkunum á æxlun, við skammta sem eru svipaðir lækningalegum skömmtum, komu fram breytingar á beinmyndun bringubeins og/eða höfuðkúpu hjá fósturum meðhöndlaðra rotta og blóðkalsíumlækkun og dauðsföll hjá ungasfullum kvendýrum sem fengu að gjóta. Engar vísbendingar komu fram um vansköpunarvaldandi áhrif eftir 3,2 mg/kg skammt á dag hjá rottum og 10 mg/kg skammt á dag hjá kaninum, en aðeins liggja fyrir upplýsingar um takmarkaðan fjölda kanína.

Eiturverkanir á móðurina komu í veg fyrir rannsóknir á stærri skömmtum. Rannsóknir á eiturverkunum á erfðæfni og krabbameinsmyndandi áhrifum leiddu ekki í ljós neina sérstaka áhættu fyrir menn.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

*Töflukjarni:*

Magnesíumsterat  
Krospóvídón  
Laktósaeinhýdrat  
Örkristallaður sellulósi

*Filmuhúð:*

Hýprómellósi  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Hýdroxýprópýlsellulósi  
Makrógól 400  
Makrógól 8000  
Títantvíoxíð (E171)  
Gult járnnoxíð (E172)  
Rautt járnnoxíð (E 172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Ál/PVC þynnupakkningar og töfluglös (HDPE) lokuð með smelluloki (LDPE) með innsiglishring.

*Pakkningastærðir:*

Þynnupakkningar: 2, 4, 8 og 12 filmuhúðaðar töflur.  
Töfluglös: 4 og 12 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

IS/1/08/099/03

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 7. nóvember 2010.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

4. janúar 2012.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.