

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Risedronaatnatrium 75 mg Accord, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg natriumrisedronaat (overeenkomend met 69,6 mg risedroninezuur).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 297,1 mg lactosemonohydraat (overeenkomend met 282,24 mg lactose anhydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Roze, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet bedrukt met "R S2" aan de ene zijde en glad aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een verhoogd risico op fracturen (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering voor volwassenen is één tablet van 75 mg oraal op twee opeenvolgende dagen per maand. De eerste tablet dient iedere maand op dezelfde dag te worden ingenomen, gevolgd door de tweede tablet de volgende dag.

Patiënten moeten de instructie krijgen dat, als zij een dosis zijn vergeten, één tablet moet worden ingenomen op de ochtend van de volgende dag nadat dit wordt herinnerd. Tenzij de tijd tot de volgende maandelijkse dosering binnen 7 dagen gepland staat. Patiënten moeten dan terugkeren naar de geplande inname van risedronaat op 2 opeenvolgende dagen per maand op de gebruikelijke dag dat de tablet ingenomen moet worden.

Indien de volgende maandelijkse doses binnen 7 dagen gepland staat, dient de patiënt te wachten tot deze dosis en vervolgens door te gaan met het innemen van risedronaat op twee opeenvolgende dagen per maand zoals gewoonlijk.

De patiënt mag geen drie tabletten in dezelfde week innemen.

Toedienen van extra calcium en vitamine D dient te worden overwogen bij onvoldoende inname via de voeding.

De optimale duur van een bisofosfonaatbehandeling voor osteoporose is niet vastgesteld. De behoefte aan een continue behandeling moet per individu regelmatig worden geëvalueerd op basis van de voordelen en mogelijke risico's van risedronaat. Dit moet bij voorkeur bij gebruik na 5 of meer jaar gebeuren.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Aanpassing van de dosering is niet nodig, omdat bij ouderen (> 60 jaar) de biologische beschikbaarheid, de verdeling en de eliminatie overeenkomen met die van jongere patiënten.

Dit is tevens aangetoond bij de zeer oude postmenopauzale populatie van 75 jaar en ouder.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast. Natriumrisedronaat is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring lager dan 30 ml/min)(zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Pediatrische populatie

Natriumrisedronaat wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid (zie ook rubriek 5.1)

Wijze van toediening

De absorptie van natriumrisedronaat wordt beïnvloed door voedsel en polyvalente kationen (zie rubriek 4.5). Om adequate absorptie te garanderen, dienen patiënten de tablet in te nemen voor het ontbijt: tenminste 30 minuten vóór het eerste eten, andere geneesmiddelen of drinken van de dag (anders dan gewoon leidingwater). Gewoon leidingwater is de enige vloeistof waarmee risedronaat 75 mg tabletten ingenomen mogen worden. Let op, sommige soorten mineraalwater kunnen een hogere concentratie calcium bevatten en mogen daarom niet gebruikt worden (zie rubriek 5.2).

De tablet moet in zijn geheel worden doorgeslikt en mag niet worden opgezogen of gekauwd. Om het transport van de tablet naar de maag te bevorderen, moet het rechtop zittend of staand ingenomen worden met een glas gewoon leidingwater (> 120 ml). Nadat de tablet is ingenomen, mag de patiënt de eerstvolgende 30 minuten niet gaan liggen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Hypocalciëmie (zie rubriek 4.4).
- Zwangerschap en borstvoeding.
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voedsel, drank (met uitzondering van gewoon leidingwater) en geneesmiddelen die meerwaardige kationen bevatten (zoals calcium, magnesium, ijzer en aluminium) kunnen de absorptie van bisfosfonaten verstoren en mogen niet tegelijkertijd worden ingenomen met Risedronaatnatrium 75 mg Accord (zie rubriek 4.5). Het is noodzakelijk om de doseringsinstructies zorgvuldig op te volgen om de bedoelde effectiviteit te behouden (zie rubriek 4.2).

De werkzaamheid van bisfosfonaten bij de behandeling van osteoporose hangt samen met de aanwezigheid van een lage botmineraaldichtheid en/of bestaande fractures.

Hoge leeftijd dan wel klinische risicofactoren voor fractures zijn, op zichzelf staand, niet genoeg redenen om een osteoporosebehandeling met een bisfosfonaat te starten.

Er bestaat slechts beperkt bewijs voor de effectiviteit van bisfosfonaten waaronder risedronaat bij zeer oude mensen(> 80 jaar), (zie rubriek 5.1).

Sommige bisfosfonaten zijn in verband gebracht met oesofagitis, gastritis en ulceratie van de oesofagus en gastroduodenum. Dus, voorzichtigheid is geboden:

- Bij patiënten met een voorgeschiedenis van oesofagusaandoeningen die de passage door de slokdarm of de lediging ervan vertragen zoals stricturen of achalasie.
- Bij patiënten die niet in staat zijn om 30 minuten na de inname van de tablet rechtop te kunnen blijven zitten of staan.
- Als natriumrisedronaat wordt gegeven aan patiënten met actieve of recente problemen van de oesofagus of het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal (**waaronder een Barrett slokdarm**).

Artsen moeten aan patiënten het belang van de doseringsinstructies uitleggen en benadrukken alert te zijn op klachten en symptomen van een mogelijke oesofageale reactie. Patiënten moeten geïnstrueerd worden om tijdig medische hulp te zoeken indien zij klachten van oesofageale irritatie zoals dysfagie, pijn bij slikken, retrosternale pijn of nieuw/verergerd zuurbranden ontwikkelen.

Hypocalciëmie moet worden behandeld, voordat met Risedronaatnatrium 75 mg Accord wordt gestart. Andere stoornissen van het bot- en mineraalmetabolisme (bijvoorbeeld dysfunctie van de bijnierschlier, hypovitaminose D) moeten worden behandeld, wanneer met Risedronaatnatrium 75 mg Accord wordt gestart.

Osteonecrose van de kaak, algemeen geassocieerd met het trekken van tanden en/of lokale infectie (inclusief osteomyelitis) is gemeld bij kankerpatiënten met behandelingsschema's met daarin primair intraveneus toegediende bisfosfonaten. Veel van deze patiënten kregen ook chemotherapie en corticosteroïden. Osteonecrose van de kaak is ook gemeld bij osteoporosepatiënten die orale bisfosfonaten kregen.

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang is gemeld bij gebruik van bisfosfonaten, vooral in samenhang met langdurige behandeling. Mogelijke risicofactoren voor osteonecrose van de uitwendige gehoorgang zijn onder andere gebruik van steroïden en chemotherapie en/of lokale risicofactoren zoals infectie of trauma. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van osteonecrose van de uitwendige gehoorgang bij patiënten die bisfosfonaten toegediend krijgen en bij wie oorsymptomen waaronder chronische oorinfecties optreden.

Een tandonderzoek met adequate preventieve tandheelkunde moet overwogen worden vóór de behandeling met bisfosfonaten bij patiënten met bijkomende risicofactoren (bv. kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroïden, slechte mondhygiëne).

Tijdens de behandeling moeten deze patiënten, indien mogelijk, invasieve tandbehandelingen vermijden. Voor patiënten die, tijdens de therapie met bisfosfonaten, osteonecrose van de kaak ontwikkelen, kunnen tandheelkundige operaties de klachten verergeren. Voor patiënten waarvoor tandheelkundige operaties noodzakelijk zijn, zijn geen gegevens beschikbaar die aangeven of discontinueren van de behandeling met bisfosfonaten het risico op osteonecrose van de kaak vermindert. De klinische beoordeling door de behandelend arts dient de richtlijn te zijn voor het behandelingsplan van elke patiënt, gebaseerd op een individuele afweging van de voor- en nadelen.

Atypische breuken van de femur

Atypische subtrochanter en diafysaire femorale breuken zijn voorgekomen bij bifosfonaatbehandeling, voornamelijk bij patiënten met osteoporose die een langetermijnbehandeling krijgen. Deze transverse of schuine breuken kunnen overal in het femur voorkomen van direct onder de kleine trochanter tot boven het suprachondylaire vlak. Deze breuken komen vaker voor bij weinig tot geen trauma en sommige patiënten hebben soms weken tot maanden pijn in de dij of lende gecombineerd met (via beeldvorming bewezen) stressfracturen voordat er een complete femurbreuk ontstaat. De breuken zijn vaak bilateraal, daarom moet de contralaterale femur onderzocht worden bij patiënten die bifosfonaten gebruiken en die een breuk in de femurschaft hebben. Het komt voor dat deze breuken traag genezen. Het staken van de bifosfonatenbehandeling moet overwogen worden na evaluatie van de patiënt waarvan gedacht wordt dat zij een atypische femurbreuk hebben. Dit moet gebaseerd zijn op de individuele voordeel-risico assessment. Tijdens de bifosfonaatbehandeling moeten patiënten worden geadviseerd om pijn in het dijbeen, heup, lende te melden en patiënten die deze symptomen hebben moeten onderzocht worden op incomplete femurbreuken.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Formele interactiestudies zijn niet uitgevoerd. Tijdens de klinische studies werden echter geen klinisch relevante interacties met andere geneesmiddelen gevonden.

Tijdens de fase III studies van natriumrisedronaat met een dagelijkse dosering voor behandeling van osteoporose, werd het gebruik van acetylsalicylzuur of NSAID's gemeld in respectievelijk 33 % en 45% van de patiënten. Tijdens de fase III studie waarbij 75 mg op twee opeenvolgende dagen per maand werd vergeleken met 5 mg bij postmenopauzale vrouwen, werd gebruik van acetylsalicylzuur/NSAID's door 54,8% van de patiënten gemeld. Vergelijkbare percentages van patiënten ondervonden bijwerkingen in het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal ongeacht het gebruik van NSAID's of aspirine.

Natriumrisedronaat kan samen met oestrogeensuppletie worden gebruikt, indien dit gewenst wordt geacht.

Gelijktijdige inname van geneesmiddelen die meerwaardige kationen bevatten (bijvoorbeeld calcium, magnesium, ijzer en aluminium) verstoort de absorptie van natriumrisedronaat (zie rubriek 4.4).

Natriumrisedronaat wordt niet systemisch gemetaboliseerd, geeft geen cytochroom P450-inductie en heeft een geringe eiwitbinding.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens beschikbaar over het gebruik van natriumrisedronaat bij zwangere vrouwen. Onderzoek bij dieren heeft reprotoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentieel risico voor de mens is niet bekend.

Borstvoeding

Dierstudies hebben aangetoond dat een kleine hoeveelheid natriumrisedronaat overgaat in moedermelk.

Natriumrisedronaat mag niet tijdens de zwangerschap of bij borstvoeding worden gebruikt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Risedronaatnatrium 75 mg Accord heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In fase III studies werd het gebruik van natriumrisedronaat bij meer dan 15.000 patiënten bestudeerd. In de klinische proeven was de meerderheid van de bijwerkingen licht tot matig van ernst en meestal was stoppen van de behandeling niet nodig.

Bijwerkingen gerapporteerd tijdens de fase III klinische studies bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose, behandeld tot 36 maanden met natriumrisedronaat 5 mg/dag (n=5020) of placebo (n=5048), gezien als mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd aan natriumrisedronaat zijn hieronder weergegeven gebruik makend van de volgende regel (voorvallen versus placebo worden weergegeven tussen haakjes): zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn (1,8% vs. 1,4 %)

Oogaandoeningen

Soms: iritis*

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: obstipatie (5,0% vs. 4,8%), dyspepsie (4,5% vs. 4,1%), nausea (4,3% vs. 4,0%), buikpijn (3,5% vs. 3,3%), diarree (3,0% vs. 2,7%)

Soms: gastritis (0,9% vs. 0,7%), oesophagitis (0,9% vs. 0,9%), dysfagie (0,4% vs. 0,2%), duodenitis (0,2% vs. 0,1%), oesophagusulcus (0,2% vs. 0,2%)

Zelden: glossitis ($< 0,1\%$ vs. $0,1\%$), oesophagusstrictuur ($< 0,1\%$ vs. $0,0\%$)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: musculoskeletale pijn (2,1% vs. 1,9%)

Onderzoeken

Zelden: afwijkende leverfunctietesten*

* Geen relevante voorvallen in de fase III osteoporose studies; frequentie is gebaseerd op bijwerkingen/laboratorium/immuniteitsonderzoek bevindingen uit eerdere klinische studies.

In een tweejarig, dubbelblind, multicenter onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose waarbij natriumrisedronaat 5 mg dagelijks (n=613) en natriumrisedronaat 75 mg op twee opeenvolgende dagen per maand (n=616) vergeleken is, blijkt dat de algehele veiligheids- en tolerantieprofielen vergelijkbaar zijn. De volgende bijwerkingen zijn daarnaast genoemd door onderzoekers als mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd aan het geneesmiddel (incidentie groter bij natriumrisedronaat 75 mg dan bij natriumrisedronaat 5 mg groep).

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: erosieve gastritis (1,5% vs. 0,8%), braken (1,3% vs. 1,1%)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: artralgie (1,5% vs. 1,0%), botpijn (1,1% vs. 0,5%) en pijn in de extremiteiten (1,1% vs. 0,5%)

Algemene aandoeningen

Soms: acute fase reacties, zoals koorts en/of griepachtige symptomen (binnen de 5 dagen na de eerste dosis) (0,6% vs. 0,0%)

Laboratoriumbevindingen

Bij sommige patiënten is in het begin van de behandeling een voorbijgaande, asymptomatische en lichte daling van de serumcalcium- en fosfaatspiegel waargenomen.

De volgende bijkomende bijwerkingen zijn post-marketing gemeld (frequentie niet bekend):

Oogaandoeningen

Iritis, uveïtis

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Osteonecrose van de kaak

Huid en onderhuidaandoeningen

Overgevoeligheid en huidreacties, inclusief angio-oedeem, huiduitslag, urticaria en bulleuze huidreacties en leukocytoclastische vasculitis, waarvan sommige ernstig, inclusief geïsoleerde meldingen van Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse en leukocytoclastische vasculitis.

Haarverlies.

Immuunsysteemaandoeningen

Anafylactische reactie.

Lever- en galaandoeningen

Ernstige leveraandoeningen. In de meeste van de gemelde gevallen werden de patiënten tevens behandeld met andere producten waarvan bekend is dat het leveraandoeningen veroorzaakt.

Uit postmarketinggegevens zijn de volgende bijwerkingen gekomen:

Zelden: atypische supratrochanter en diafysaire femorale breuken (bijwerking bifosfonaatklasse).

Zeer zelden: osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van overdosering met natriumrisedronaat.

Na substantiële overdosering kan een daling van de serumcalciumspiegel worden verwacht. Bij sommige van deze patiënten zouden ook verschijnselen en klachten van hypocalciëmie kunnen optreden.

Melk of antacida die magnesium, calcium of aluminium bevatten, dienen te worden toegediend om risedronaat te binden en de absorptie van natriumrisedronaat te verminderen. In gevallen van substantiële overdosering kan maagspoeling worden overwogen om niet-geabsorbeerd natriumrisedronaat te verwijderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bisfosfonaten, ATC-code: M05 BA07

Werkinsmechanisme

Natriumrisedronaat is een pyridinylbisfosfonaat dat zich bindt aan hydroxyapatiet en dat de botafbraak, veroorzaakt door osteoclasten, remt. De botomzetting vermindert terwijl de activiteit van de osteoblasten en de botmineralisatie behouden blijven.

Farmacodynamische effecten

Tijdens het preklinisch onderzoek werd voor natriumrisedronaat een potente anti-osteoclasten en botafbraakremmende activiteit aangetoond, waarbij de botmassa en de biomechanische skeletsterkte dosisafhankelijk toenamen. De activiteit van natriumrisedronaat werd bevestigd door metingen van biochemische markers van de botomzetting tijdens de farmacodynamische - en de klinische studies. In studies bij postmenopauzale vrouwen werd een daling van de biochemische markers van de botomzetting waargenomen binnen 1 maand na starten van de behandeling en deze was na 3-6 maanden maximaal. In een 2-jarig onderzoek waren dalingen van biochemische botmarkers (collageen N-telopeptide crosslinks in de urine en botspecifieke alkalische fosfatase in het serum) vergelijkbaar voor natriumrisedronaat 75 mg tabletten op twee opeenvolgende dagen per maand en natriumrisedronaat 5 mg dagelijks na 24 maanden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Behandeling van postmenopauzale osteoporose

Een aantal risicofactoren wordt geassocieerd met postmenopauzale osteoporose zoals een lage botmassa, een lage botmineraaldichtheid (BMD), bestaan van fractures in het verleden, vroege

menopauze, een geschiedenis van roken, alcohol consumptie en een familiegeschiedenis van osteoporose. Fracturen zijn het klinische gevolg van osteoporose. Het risico op fracturen wordt groter naarmate het aantal risicofactoren toeneemt.

Gebaseerd op effecten van de gemiddelde verandering in de BMD van de lumbale wervelkolom is aangetoond dat natriumrisedronaat 75 mg (n=524) op twee opeenvolgende dagen per maand equivalent is aan natriumrisedronaat 5 mg dagelijks (n=527) in een 2-jarig, dubbelblind, multicenter onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose. Beide groepen hadden een statistisch significant gemiddelde toename van BMD in de lumbale wervelkolom vanaf baseline in maanden 6, 12, 24 en bij het eindpunt.

Het klinische programma met natriumrisedronaat dagelijks bestudeerde het effect van natriumrisedronaat op het risico van heup- en wervelfracturen en omvatte vroeg en laat postmenopauzale vrouwen, met of zonder fracturen. Dagelijkse doses van 2,5 mg en 5 mg werden bestudeerd en alle groepen - met inbegrip van de controlegroepen - kregen calcium en vitamine D (wanneer de 'baseline' waarden laag waren). De absolute en relatieve risico's voor nieuwe wervel- en heupfracturen werden door een 'time-to-first event' analyse bepaald.

In twee placebo-gecontroleerde studies (n = 3661) werden vrouwen onder de 85 jaar met bestaande wervelfracturen geïnccludeerd. Natriumrisedronaat 5 mg per dag, gegeven gedurende 3 jaar, verminderde het risico van nieuwe wervelfracturen vergeleken met de controlegroep. Bij vrouwen met respectievelijk ten minste 2 dan wel ten minste 1 wervelfractuur, nam het relatieve risico af met respectievelijk 49 % en 41 % (incidentie van nieuwe wervelfracturen met natriumrisedronaat respectievelijk 18,1 % en 11,3 %, met placebo respectievelijk 29,0 % en 16,3 %). Het effect werd reeds gezien aan het einde van het eerste jaar behandelen. Voordelen werden ook aangetoond bij vrouwen met multiple fracturen bij aanvang van de behandeling. Ook verminderde natriumrisedronaat 5 mg, in vergelijking met de controlegroep, het jaarlijkse lengteverlies.

In twee andere placebo-gecontroleerde studies werden postmenopauzale vrouwen ouder dan 70 jaar geïnccludeerd met of zonder bestaande wervelfracturen. Vrouwen van 70-79 jaar werden geïnccludeerd met een femurhals BMD T-score < - 3 SD (fabrikantennorm d.w.z. - 2,5 SD wanneer NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) wordt gebruikt) en ten minste één andere risicofactor. Vrouwen ≥ 80 jaar oud konden worden geïnccludeerd op basis van ten minste één niet-skelet gerelateerde risicofactor voor heupfracturen dan wel een lage femurhals botmineraaldichtheid. Statistische significantie voor de effectiviteit van risedronaat versus placebo werd enkel bereikt na samenvoegen van beide behandelingsgroepen, 2,5 en 5 mg. De volgende resultaten zijn gebaseerd op een a posteriori analyse van subgroepen gedefinieerd volgens de klinische praktijk en de huidige definities van osteoporose:

- In een subgroep patiënten met femurhals BMD T score < - 2,5 SD (NHANES III) en ten minste één bestaande wervelfractuur, verminderde natriumrisedronaat – gegeven gedurende 3 jaar – het risico van heupfracturen met 46% in vergelijking met de controlegroep (incidentie van heupfracturen met natriumrisedronaat in de gecombineerde 2,5 mg en 5 mg groepen 3,8%, met placebo 7,4 %).
- Gegevens suggereren dat er een meer beperkte bescherming zou zijn bij hoogbejaarden (≥80 jaar). Dit zou te wijten kunnen zijn aan het stijgende belang van niet-skelet gerelateerde factoren met toenemen van de leeftijd, bij het ontstaan van heupfracturen.

In deze studies tonen gegevens – geanalyseerd als secundair eindpunt – een vermindering aan van het risico van nieuwe wervelfracturen bij patiënten met een lage femurhals BMD zonder bestaande wervelfracturen en bij patiënten met een lage femurhals BMD met of zonder bestaande wervelfracturen.

Natriumrisedronaat 5 mg per dag, gegeven gedurende 3 jaar, verhoogde de BMD t.o.v. de controlegroep ter hoogte van de lumbale wervelkolom, femurhals, trochanter en pols en de botdichtheid ter hoogte van de midschacht radius werd behouden.

Het remmend effect van natriumrisedronaat op de botomzettingssnelheid was, na een jaar zonder behandeling volgend op 3 jaar behandeling met risedronaat 5 mg per dag, snel omkeerbaar.

Botbiopten van postmenopauzale vrouwen die 2 à 3 jaar natriumrisedronaat 5 mg per dag innamen, toonden de verwachte gematigde vermindering van de botomzetting. Bot, gevormd tijdens de behandeling met natriumrisedronaat, had een normale lamellaire structuur en was normaal gemineraliseerd. Deze gegevens, samen met de verminderde incidentie bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose van osteoporotische fracturen ter hoogte van de wervels, lijken aan te geven dat er geen negatief effect is op de botkwaliteit.

Endoscopische bevindingen bij een aantal patiënten met gematigde tot ernstige maagdarmklachten, zowel in de natriumrisedronaat- als in de controlegroep, gaven géén aanwijzingen voor het ontstaan van, aan de behandeling gerelateerde maag-, duodenum of oesofaguszweren, hoewel duodenitis in zeldzame gevallen werd waargenomen in de natriumrisedronaatgroep.

Pediatrische populatie

De veiligheid en de werkzaamheid van natriumrisedronaat werd onderzocht in een 3 jarige studie (een éénjarige gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, multicenter studie met parallelle groepen gevolgd door een openlabel behandeling van 2 jaar) bij pediatrie patiënten in de leeftijd van 4 tot jonger dan 16 jaar met lichte tot matige osteogenesis imperfecta. In deze studie kregen patiënten tussen 10 en 30 kg, 2,5 mg risedronaat; en patiënten boven de 30 kg wogen, dagelijks 5 mg risedronaat.

Na voltooiing van het eerste jaar van deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase, werd een statistisch significante verhoging van de BMD van de lumbale wervelkolom aangetoond bij de risedronaat groep versus de placebogroep; desondanks werd een verhoogd aantal van minstens 1 nieuwe morfometrische wervelfractuur (aangetoond op een röntgenfoto) gevonden in de risedronaat groep versus placebo. Tijdens de dubbelblinde periode was het percentage patiënten die een klinische botbreuk rapporteerden, 30,9% in de risedronaatgroep en 49,0% in de placebogroep.

In de open label periode waarin alle patiënten risedronaat kregen (maand 12 tot en met maand 36), werden klinische botbreuken gerapporteerd door 65,3% van de patiënten die initieel in de placebogroep zaten en door 52,9% van de patiënten die initieel in de risedronaat groep zaten. Al met al ondersteunen deze resultaten het gebruik van natriumrisedronaat bij pediatrie patiënten met lichte tot matige osteogenesis imperfecta niet.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na een orale dosis vindt absorptie relatief snel plaats ($t_{max} \sim 1$ uur). In het onderzochte traject (in studies met een enkele dosis tussen 2,5 en 30 mg; in studies met meervoudige doses tussen 2,5 en 5 mg dagelijks en tot 75 mg op twee opeenvolgende dagen per maand) is de absorptie onafhankelijk van de dosis. De gemiddelde biologische beschikbaarheid na inname van de tablet is 0,63 % en deze neemt af wanneer natriumrisedronaat samen met voedsel wordt ingenomen. Als werd ontbeten 30 minuten of 1 uur na inname van een risedronaat-tablet daalde de biologische beschikbaarheid respectievelijk met 50% en 30% vergeleken met een dosis genomen na 4 uur vasten. Het slikken van de 75 mg tablet met

hard water toonde aan dat de biologische beschikbaarheid daalde met 60% in vergelijking tot zacht water. De biologische beschikbaarheid is vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

Distributie

Het gemiddelde steady-state distributievolume bij de mens bedraagt 6,3 l/kg. De plasmaeiwitbinding bedraagt ongeveer 24 %.

Biotransformatie

Er zijn geen aanwijzingen dat natriumrisedronaat systemisch wordt gemetaboliseerd.

Eliminatie

Ongeveer de helft van de geabsorbeerde dosis wordt binnen 24 uur via de urine uitgescheiden en 85 % van een intraveneuze dosis wordt na 28 dagen in de urine teruggevonden. De gemiddelde renale klaring is 105 ml/min en de gemiddelde totale klaring 122 ml/min. Het verschil in klaring kan waarschijnlijk worden toegeschreven als gevolg van adsorptie aan het bot. De renale klaring is onafhankelijk van de concentratie en er bestaat een lineair verband tussen renale en creatinineklaring. Niet-geabsorbeerd natriumrisedronaat wordt onveranderd in de feces uitgescheiden. Na orale toediening vertoont het concentratie-tijdprofiel drie eliminatiefasen met een terminale halfwaardetijd van 480 uur.

Andere bijzondere populatie

Ouderen

Aanpassing van de dosering is niet nodig.

Acetylsalicylzuur- en NSAID-gebruikers

Bij regelmatige inname van acetylsalicylzuur of NSAID's (3 dagen of meer per week) was de incidentie van bijwerkingen ter hoogte van het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal bij patiënten behandeld met natriumrisedronaat vergelijkbaar met de incidentie bij de controlepatiënten (zie rubriek 4.5).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In de toxicologische studies met natriumrisedronaat bij rat en hond, werden dosisafhankelijke toxische effecten op de lever gezien die zich voornamelijk uitten als verhoogde enzymwaarden met histologische veranderingen in de rat. De klinische betekenis van deze waarnemingen is niet bekend. Toxische invloeden op de testes werden waargenomen bij ratten en honden na blootstelling die boven de menselijke therapeutische blootstelling lag. Dosis gerelateerd voorkomen van irritatie van de bovenste luchtwegen werd regelmatig vastgesteld bij knaagdieren. Soortgelijke effecten zijn vastgesteld met andere bisfosfonaten. Effecten op de lagere luchtwegen werden ook vastgesteld bij knaagdieren na inname over een langere periode, maar de klinische betekenis van deze bevindingen is onduidelijk. In reproductie toxiciteitstudies vertoonden foetussen van behandelde vrouwelijke ratten veranderingen in de ossificatie van het sternum en/of de schedel, bij doses die de klinische benaderden. Bij drachtige ratten kwam hypocalciëmie voor en mortaliteit bij diegenen die mochten werpen. Er is geen bewijs van teratogenese bij 3,2 mg/kg/dag bij ratten en 10 mg/kg/dag bij konijnen, doch slechts gegevens van een beperkt aantal konijnen zijn beschikbaar. Toxiciteit bij de moeder belette het testen van hogere doses. De studies betreffende genotoxiciteit en carcinogenese wijzen niet op specifieke risico's voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

<i>Tabletkern:</i>	Lactosemonohydraat Maïszetmeel Zetmeel, gepregelatineerd (maïs) Silica, colloïdaal anhydraat Natriumstearyl fumarate Magnesiumstearaat
<i>Filmomhulling:</i>	Opadry Pink 03B34103 bevattende: HPMC 2910 / Hypromellose (E464) Titaniumdioxide (E171) Macrogol / PEG (E1521) IJzeroxide rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante PVC/PVdC-Aluminium blisters in een kartonnen doosje.
Blistersverpakkingen bevatten 2, 4, 6, 8 of 12 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 106825

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 juni 2011

Datum van laatste verlenging: 21 januari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 2, 3 en 6.1: 31 januari 2023