

RISEDRONAATNATRIUM WEKELIJKS 35 MG ACCORD

filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum :

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Risedronaatnatrium Wekelijks 35 mg Accord, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 35 mg risedronaatnatrium (overeenkomend met 32,5 mg risedroninezuur).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 140 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Oranje, ronde, filmomhulde tabletten met aan één zijde een inscriptie "R35" en aan de andere zijde glad.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van postmenopauzale osteoporose om het risico van wervelfracturen te verminderen.
- Behandeling van bewezen postmenopauzale osteoporose om het risico van heupfracturen te verminderen (zie rubriek 5.1).
- Behandeling van osteoporose bij mannen 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 35 mg oraal éénmaal per week. De tablet dient iedere week op dezelfde dag te worden ingenomen.

Patiënten moeten de instructie krijgen dat, als zij een dosis zijn vergeten, één tablet moet worden ingenomen op de dag dat dit wordt herinnerd. Patiënten moeten dan wederom één tablet éénmaal per week innemen op de gebruikelijke dag. De patiënt mag geen twee tabletten op dezelfde dag innemen.

RISEDRONAATNATRIUM WEKELIJKS 35 MG ACCORD

filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum :

Bladzijde : 2

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

De optimale duur van behandeling van osteoporose met een bisfosfonaat is niet vastgesteld. De noodzaak van voortgezette behandeling moet periodiek heroverwogen worden op basis van de voordelen en potentiële risico's van Risedronaat Accord voor de individuele patiënt, met name na 5 jaar gebruik of langer.

Ouderen

Aanpassing van de dosering is niet nodig, omdat bij ouderen (> 60 jaar) de biologische beschikbaarheid, de verdeling en de eliminatie overeenkomen met deze van jongere patiënten. Dit is tevens aangetoond bij bejaarden van 75 jaar en ouder en bij personen ouder dan de postmenopauzale populatie.

Patiënten met nierfunctiestoornis

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast. Risedronaatnatrium mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinine klaring lager dan 30 ml/min) (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

De absorptie van risedronaatnatrium wordt beïnvloed door voedsel. Om adequate absorptie te garanderen dienen patiënten de tablet in te nemen: voor het ontbijt: Tenminste 30 minuten vóór andere geneesmiddelen en tenminste 30 minuten vóór het eerste eten of drinken van de dag (met uitzondering van gewoon leidingwater).

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 de tablet 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 een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Hypocalciëmie (zie rubriek 4.4).
- Zwangerschap en borstvoeding.
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).

RISEDRONAATNATRIUM WEKELIJKS 35 MG ACCORD

filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum :

Bladzijde : 3

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 (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 fracturen. Hoge leeftijd dan wel klinische risicofactoren voor fracturen 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 risedronaatnatrium bij zeer oude mensen (> 80 jaar), (zie rubriek 5.1).

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 en achalasia
- bij patiënten die niet in staat zijn om 30 minuten na de inname van de tablet rechtop te kunnen blijven zitten of staan
- als risedronaatnatrium 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 bij patiënten het belang van de doseringsinstructies uitleggen en benadrukken alert te zijn op aanwijzingen en symptomen van mogelijke oesofagale reactie. Patiënten moeten geïnstrueerd worden om tijdig medische hulp te zoeken indien zij klachten van oesofagale irritatie zoals disfagie, pijn bij slikken, retrosternale pijn of nieuwe/verergerde maagzuuroprijpingen ontwikkelen.

Hypocalciëmie moet worden behandeld, voordat met risedronaatnatrium wordt gestart. Andere stoornissen van het bot- en mineraalmetabolisme (bijvoorbeeld disfunctie van de bijnier, hypovitaminose D) moeten worden behandeld, wanneer met risedronaatnatrium 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.

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

RISEDRONAATNATRIUM WEKELIJKS 35 MG ACCORD

filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum :

Bladzijde : 4

Tijdens de behandeling moeten deze patiënten zo mogelijk invasieve tandbehandelingen vermijden. Voor patiënten die osteonecrose van de kaak ontwikkelen tijdens de therapie met bisfosfonaten, 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.

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.

Atypische femurfracturen

Bij behandeling met bisfosfonaten zijn atypische subtrochantere en femurschachtfracturen gemeld, met name bij patiënten die langdurig wegens osteoporose behandeld worden. Deze transversale of korte schuine fracturen kunnen langs het hele femur optreden vanaf direct onder de trochanter minor tot vlak boven de supracondylaire rand. Deze fracturen treden op na minimaal of geen trauma. Sommige patiënten ervaren pijn in de dij of lies, weken tot maanden voor het optreden van een volledige femorale fractuur, vaak samen met kenmerken van stressfracturen bij beeldvormend onderzoek. De fracturen zijn in veel gevallen bilateraal. Daarom moet het contralaterale femur worden onderzocht bij patiënten die met bisfosfonaten worden behandeld en een femurschachtfractuur hebben opgelopen. Ook is slechte genezing van deze fracturen gemeld. Op basis van een individuele inschatting van de voor- en nadelen moet worden overwogen om de bisfosfonaattherapie te staken bij patiënten met verdenking op een atypische femurfractuur tot er een beoordeling is gemaakt van de patiënt. Patiënten moeten het advies krijgen om tijdens behandeling met bisfosfonaten elke pijn in de dij, heup of lies te melden. Elke patiënt die zich met zulke symptomen aandient, moet worden onderzocht op een onvolledige femurfractuur.

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. 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 risedronaatnatrium met een dagelijkse dosering voor behandeling van osteoporose, vermeldde 33 % van de patiënten ook acetylsalicylzuur te gebruiken en 45 % NSAID's. Tijdens de fase III studie met de

RISEDRONAATNATRIUM WEKELIJKS 35 MG ACCORD

filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum :

Bladzijde : 5

wekelijkse dosering bij postmenopauzale vrouwen, werd gebruik van acetylsalicylzuur of NSAID's door 57% respectievelijk 40% van de patiënten gemeld. Bij regelmatige gebruikers van NSAID's of acetylsalicylzuur (≥ 3 dagen per week) was de incidentie van bijwerkingen ter hoogte van het bovenste gedeelte van het maagdkanaal bij patiënten behandeld met risedronaatnatrium vergelijkbaar met de incidentie bij de controlepatiënten.

Risedronaatnatrium kan tegelijk met oestrogeensuppletie (alleen voor vrouwen) 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 risedronaatnatrium (zie rubriek 4.4).

Risedronaatnatrium 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 risedronaatnatrium bij zwangere vrouwen. Onderzoek bij dieren heeft reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentieel risico voor de mens is niet bekend.

Borstvoeding

Onderzoek bij dieren heeft aangetoond dat een kleine hoeveelheid natriumrisedronaat overgaat in moedermelk.

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

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

Risedronaatnatrium 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 risedronaatnatrium 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 risedronaatnatrium 5 mg/dag (n=5020) of placebo (n=5048), gezien als mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd aan risedronaatnatrium zijn hieronder weergegeven gebruik makend van de volgende regel (voorvallen versus placebo worden weergegeven tussen haakjes): Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden

RISEDRONAATNATRIUM WEKELIJKS 35 MG ACCORD

filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum :

Bladzijde : 6

($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); 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%), oesofagitis (0,9% vs 0,9%), dysfagie (0,4% vs 0,2%), duodenitis (0,2% vs 0,1%), oesophagus ulcus (0,2% vs 0,2%)

Zelden: glossitis ($< 0,1\%$ vs $0,1\%$), oesophagus strictuur ($< 0,1\%$ vs $0,0\%$)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

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

Onderzoeken

Zelden: afwijkende leverfunctietests*

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

In een eenjarig, dubbelblind, multicenter onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose waarbij risedronaatnatrium 35 mg wekelijks (n=485) en risedronaatnatrium 5 mg dagelijks (n=480) vergeleken is blijkt dat de algehele veiligheids- en tolerantieprofielen vergelijkbaar zijn. De volgende bijkomende bijwerkingen die genoemd zijn door onderzoekers als mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd aan het geneesmiddel (incidentie groter bij risedronaatnatrium 35 mg dan bij risedronaatnatrium 5 mg groep): gastro-intestinale aandoening (1,6% vs. 1,0%) en pijn (1,2% vs. 0,8%).

In een tweejarig, dubbelblind, multicenter onderzoek bij mannen met osteoporose blijkt dat de algehele veiligheids- en tolerantieprofielen vergelijkbaar zijn voor behandeling met risedronaatnatrium 35 mg wekelijks en placebo. De bijwerkingen kwamen overeen met de bijwerkingen die eerder waren gemeld bij vrouwen.

Laboratoriumbevindingen

Bij sommige patiënten zijn in het begin van de behandeling voorbijgaande, asymptomatische, lichte dalingen van de serumcalcium- en fosfaatspiegels waargenomen.

De volgende bijwerkingen zijn postmarketing gemeld (frequentie onbekend):

Oogaandoeningen

Uveïtis

RISEDRONAATNATRIUM WEKELIJKS 35 MG ACCORD

filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum :

Bladzijde : 7

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Osteonecrose van de kaak

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.

Huid en onderhuidaandoeningen

Overgevoeligheid en huidreacties, zoals angio-oedeem, gegeneraliseerde uitslag, urticaria, huidreacties met blaasvorming en leukocytoclastische vasculitis, waarvan sommige ernstig, zoals geïsoleerde meldingen van Stevens Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse.

Haarverlies

Immuunsysteemaandoeningen

Anafylactische reactie

Uit postmarketing gegevens 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 risedronaatnatrium.

Symptomen

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

Behandeling

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

RISEDRONAATNATRIUM WEKELIJKS 35 MG ACCORD

filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum :

Bladzijde : 8

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Bisfosfonaten, ATC Code: M05 BA07

Werkingsmechanisme

Risedronaatnatrium 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 risedronaatnatrium een potente anti-osteoclasten en botafbraakremmende activiteit aangetoond, waarbij de botmassa en de biomechanische skeletsterkte dosisafhankelijk toenamen. De activiteit van risedronaatnatrium 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 was na 3-6 maanden maximaal. Na 12 maanden waren dalingen van biochemische botmarkers vergelijkbaar voor risedronaatnatrium wekelijks 35 mg en risedronaatnatrium 5 mg dagelijks.

In een studie bij mannen met osteoporose werden dalingen van biochemische markers van de botomzetting reeds waargenomen vanaf 3 maanden en bleven zichtbaar tot 24 maanden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Behandeling van postmenopauzale osteoporose

Een aantal risicofactoren wordt geassocieerd met postmenopauzale osteoporose zoals een lage botmassa, een lage botmineraaldensiteit (BMD), vroege menopauze, roken of hebben gerookt en een familiegeschiedenis van osteoporose. Fracturen zijn het klinische gevolg van osteoporose. Het risico op fracturen verhoogt met het aantal risicofactoren.

Gebaseerd op effecten van de gemiddelde verandering in de BMD van de lumbale wervelkolom is aangetoond dat risedronaatnatrium wekelijks 35 mg (n=485) equivalent is aan risedronaatnatrium 5 mg dagelijks (n=480) in een eenjarig, dubbelblind, multicenter onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose.

Het klinische programma met risedronaatnatrium dagelijks toegediend bestudeerde het effect van risedronaatnatrium 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.

RISEDRONAATNATRIUM WEKELIJKS 35 MG ACCORD

filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum :

Bladzijde : 9

In twee placebo-gecontroleerde studies (n = 3661) werden vrouwen onder de 85 jaar met bestaande wervelfracturen geïnccludeerd. Risedronaatnatrium 5 mg per dag, gegeven gedurende 3 jaar, verminderde het risico van nieuwe wervelfracturen vergeleken met de controlegroep. Bij vrouwen met respectievelijk ten minste twee dan wel ten minste één wervelfractuur, nam het relatieverisico af met respectievelijk 49 % en 41 % (incidentie van nieuwe wervelfracturen met risedronaatnatrium 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 multipole fracturen bij aanvang van de behandeling. Ook verminderde risedronaatnatrium 5 mg, in vergelijking met de controlegroep, het jaarlijkse lengteverlies.

In twee andere placebo-gecontroleerde studies werden postmenopauzale vrouwen geïnccludeerd ouder dan 70 jaar 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 tenminste één andere risicofactor. Vrouwen > 80 jaar oud konden worden geïnccludeerd op basis van één niet-skelet gerelateerde risicofactor voor heupfracturen dan wel een lage femurhals BMD. 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 risedronaatnatrium – gegeven gedurende 3 jaar – het risico van heupfracturen met 46% in vergelijking met de controlegroep (incidentie van heupfracturen met risedronaatnatrium in de gecombineerde 2,5 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.

Risedronaatnatrium 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 risedronaatnatrium op de botomzettingssnelheid was na een jaar zonder behandeling volgend op 3 jaar behandeling met risedronaatnatrium 5 mg per dag, snel omkeerbaar.

Botbiopten van postmenopauzale vrouwen die 2 à 3 jaar risedronaatnatrium 5 mg per dag innamen, toonden de verwachte gematigde vermindering van de botomzetting. Bot, gevormd tijdens de behandeling met risedronaatnatrium, 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

RISEDRONAATNATRIUM WEKELIJKS 35 MG ACCORD

filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum :

Bladzijde : 10

geen negatief effect is op de botkwaliteit.

Endoscopische bevindingen bij een aantal patiënten met matige tot ernstige maagdarmklachten, zowel in de risedronaatnatrium - 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 risedronaatnatrium groep.

Behandeling van osteoporose bij mannen

De werkzaamheid van risedronaatnatrium 35 mg wekelijks bij mannen met osteoporose (leeftijd variërend van 36 tot 84 jaar) is aangetoond tijdens een tweejarig, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek bij 284 patiënten (risedronaatnatrium 35 mg n=191). Alle patiënten kregen aanvullend calcium en vitamine D.

Al 6 maanden na het begin van de behandeling met risedronaatnatrium werden toenames van BMD waargenomen. Risedronaatnatrium 35 mg wekelijks veroorzaakte geringe toename van BMD van de lumbale wervelkolom, femurhals, trochanter en totale heup vergeleken met placebo na 2 jaar behandeling. Het antibreuk effect is niet onderzocht in deze studie. Het effect van risedronaatnatrium op bot (BMD toename en BTM afname) is vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van natriumrisedronaat werd onderzocht in een 3 jarige studie (een eenjarige, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, multicenter studie met parallele groepen gevolgd door een open label behandeling van 2 jaar) bij pediatrische 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, dagelijks 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 placebo groep; 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 van een jaar was het percentagepatiënten die een klinische botbreuk rapporteerden, 30,9% in de risedronaat groep 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 risedronaat bij pediatrische 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 50 mg dosis wekelijks) is de absorptie onafhankelijk van de dosis. De gemiddelde

RISEDRONAATNATRIUM WEKELIJKS 35 MG ACCORD

filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum :

Bladzijde : 11

biologische beschikbaarheid na inname van de tablet is 0,63 % en deze neemt af wanneer risedronaatnatrium samen met voedsel wordt ingenomen. 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 risedronaatnatrium 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 bot. De renale klaring is onafhankelijk van de concentratie en er bestaat een lineair verband tussen renale en creatinineklaring. Niet-geabsorbeerd risedronaatnatrium wordt onveranderd in de feces uitgescheiden. Na orale toediening vertoont het concentratietijd profiel drie eliminatiefasen met een terminale halfwaardetijd van 480 uur.

Andere bijzondere populaties:

Ouderen

Aanpassing van de dosering is niet nodig.

Acetylsalicylzuur- en NSAID-gebruikers

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In de toxicologische studies met risedronaatnatrium 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 hiervan is niet bekend. Toxiciteit op de testikels werd 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 toxiciteitsstudies vertoonden foetussen van behandelde vrouwelijke ratten veranderingen inde ossificatie van het sternum en/of de schedel, bij doses die de klinische benaderden. Bij drachtige ratten kwam hypocalciëmie voor en mortaliteit bij deze 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

RISEDRONAATNATRIUM WEKELIJKS 35 MG ACCORD

filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum :

Bladzijde : 12

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

Tabletkern:

Lactosemonohydraat

Maïszetmeel

Gepregelatineerd (maïs)zetmeel

Colloïdaal silicumanhydraat

Natriumstearylfumaraat

Magnesiumstearaat

Coating:

Polyvinylalcohol

Titaandioxide (E171)

Macrogol

Talk

IJzeroxide geel (E172)

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.

Risedronaatnatrium Wekelijks 35 mg Accord is verpakt in blisterverpakkingen à 1, 2, 4, 8, 10, 12, 12 (3x4), 14, 16, 16 (4x4) of 30 filmomhulde tabletten en in eenheidsafleververpakkingen à 4 (4x1), 10

RISEDRONAATNATRIUM WEKELIJKS 35 MG ACCORD

filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum :

Bladzijde : 13

(10x1) en 50 (50x1) filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient overeenkomstig lokalevoorschriften te worden vernietigd.

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 107445

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 september 2010

Datum van laatste verlenging: 1 december 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.7 en 5.1: 25 februari 2023