

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MELENOR 5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg natriumrisedronaat (overeenkomend met 4,64 mg risedroninezuur).

Hulpstof met bekend effect: elke filmomhulde tablet bevat 20,5 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ronde, licht gele, filmomhulde tablet met een diameter van 4,6 mm en met de inscriptie “J” aan de ene zijde en “5” aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van postmenopauzale osteoporose om het risico op wervelfracturen te verminderen. Behandeling van bewezen postmenopauzale osteoporose om het risico op heupfracturen te verminderen.

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

Behouden of vergroten van de botmassa bij postmenopauzale vrouwen die een langdurige (meer dan 3 maanden) systemische behandeling met corticosteroïden ondergaan met doses $\geq 7,5$ mg/dag prednison of equivalenten hiervan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dagelijkse dosering voor volwassenen is één tablet van 5 mg oraal.

Wijze van toediening

De absorptie van MELENOR 5 mg wordt beïnvloed door voedsel. Om adequate absorptie te garanderen dienen patiënten MELENOR 5 mg:

- Voor het ontbijt: Ten minste 30 minuten voor andere geneesmiddelen en ten minste 30 minuten voor het eerste eten of drinken van de dag (met uitzondering van gewoon leidingwater) tot zich te nemen.

Indien inname vóór het ontbijt niet praktisch is, kan MELENOR 5 mg tussen de maaltijden of 's avonds ingenomen worden; elke dag op hetzelfde tijdstip, met strikte opvolging van onderstaande instructies om er zeker van te zijn dat MELENOR 5 mg op een lege maag wordt ingenomen:

- Tussen de maaltijden: MELENOR 5 mg moet ingenomen worden ten minste 2 uur vóór en ten minste 2 uur na andere geneesmiddelen, eten of drinken (met uitzondering van gewoon leidingwater).
- 's Avonds: MELENOR 5 mg moet ten minste 2 uur na andere geneesmiddelen en ten minste 2 uur na het laatste eten of drinken van de dag (met uitzondering van gewoon leidingwater) ingenomen worden. MELENOR 5 mg moet ten minste 30 minuten voor het slapen gaan worden ingenomen.

Indien incidenteel een dosis vergeten is, kan MELENOR 5 mg ingenomen worden vóór het ontbijt, tussen de maaltijden of 's avonds volgens bovengenoemde instructies.

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 MELENOR 5 mg rechtop zittend of staand ingenomen worden met een glas gewoon leidingwater (> 120 ml). Nadat de tablet is ingenomen, mag de patient de eerstvolgende 30 minuten niet gaan liggen (zie rubriek 4.4).

De optimale duur van een bisfosfonaatbehandeling 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 jaar of meer gebeuren.

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

Speciale populaties

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.

Nierfunctiestoornis: Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast. Natriumrisedronaat 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 populatie: Natriumrisedronaat wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 5.1).

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 natriumrisedronaat (zie rubriek 4.5). Het is noodzakelijk om de doseringsinstructies zorgvuldig op te volgen om de bedoelde effectiviteit te bereiken (zie rubriek 4.2).

De werkzaamheid van bisfosfonaten bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose hangt samen met de aanwezigheid van een lage botmineraaldichtheid (BMD T-score ter hoogte van heup of lumbale wervelkolom $\leq$ - 2.5 SD) en/of bestaande fracturen.

Hoge leeftijd dan wel klinische risicofactoren voor fracturen zijn, op zichzelf staand, geen redenen om een osteoporosebehandeling met een bisfosfonaat te starten. Er bestaat slechts beperkt bewijs voor de effectiviteit van bisfosfonaten waaronder risedronaatnatrium bij zeer oude vrouwen (> 80 jaar), (zie rubriek 5.1).

Bisfosfonaten zijn in verband gebracht met oesofagitis, gastritis en ulceratie van de oesofagus en het 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 achalasie.
- Bij patiënten die niet in staat zijn om tot tenminste 30 minuten na de inname van de tablet rechtop te kunnen blijven zitten of staan.
- Als risedronaat wordt gegeven aan patiënten met actieve of recente problemen van de oesofagus of het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal (waaronder een Barrettslokdarm).

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

Hypocalciëmie moet worden behandeld, voordat met MELENOR 5 mg wordt gestart. Andere stoornissen van het bot- en mineraalmetabolisme (bijvoorbeeld disfunctie van de bijnierschors, hypovitaminose D) moeten worden behandeld, wanneer met MELENOR 5 mg 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 voor de behandeling met bisfosfonaten bij patiënten met bijkomende risicofactoren (bv. kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroïden, slechte mondhygiëne).

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 behandelende arts dient de richtlijn te zijn voor het behandelingsplan van elke patiënt, gebaseerd op een individuele afweging van de voor- en nadelen.

Osteonecrose van het externe gehoorkanaal is gemeld bij hoofdzakelijk langdurig gebruik van bisfosfonaten. Mogelijke risicofactoren voor osteonecrose van het externe gehoorkanaal zijn het gebruik van steroïden en chemotherapie en/of plaatselijke factoren zoals een ontsteking of een trauma. De mogelijkheid van osteonecrose van het externe gehoorkanaal moet worden beoordeeld bij patiënten die bisfosfanaten nemen en die ooraandoeningen hebben waaronder ook chronische oorontstekingen.

Atypische breuken van de femur

Atypische subtrochantere en diafysaire femorale breuken zijn gemeld bij bisfosfonaatbehandeling, voornamelijk bij patiënten met osteoporose die een langetermijnbehandeling krijgen. Deze transversale of korte schuine breuken kunnen overal in het femur voorkomen vanaf direct onder de trochanter minor tot vlak boven de supracondylaire rand. Deze breuken treden op na minimaal tot geen trauma. Sommige patiënten ervaren weken tot maanden pijn in de dij of lies voor het optreden van een volledige femorale fractuur, vaak samen met kenmerken van stressfracturen bij beeldvormend onderzoek. De breuken zijn vaak bilateraal, daarom moet het contralaterale femur onderzocht worden bij patiënten die bisfosfonaten gebruiken en die een breuk in de femurschacht hebben. Ook is slechte genezing van deze fracturen gemeld. Het staken van de bisfosfonatenbehandeling moet overwogen worden na evaluatie van de patiënt waarvan gedacht wordt dat zij een atypische femurbreuk hebben. Dit moet gebaseerd zijn op de individuele baten-risico-analyse. Tijdens de bisfosfonaatbehandeling moeten patiënten worden geadviseerd om pijn in het dijbeen, heup of lies te melden en patiënten die deze symptomen hebben moeten onderzocht worden op onvolledige femurbreuken.

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

Dit product bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, wat neerkomt op zo goed als zoutloos.

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.

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-enzym inductie en heeft een geringe eiwitbinding.

Tijdens de fase III osteoporose studies van natriumrisedronaat vermeldde 33 % van de patiënten ook acetylsalicylzuur te gebruiken en 45 % NSAIDs.

Natriumrisedronaat kan tegelijk met oestrogensuppletie worden gebruikt, indien dit gewenst wordt geacht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

Melenor heeft geen of verwaarloosbare effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In fase III studies werd het gebruik van risedronaat 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 risedronaat 5 mg/dag (n=5020) of placebo (n=5048), gezien als mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd aan risedronaat 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 ($< 1/10.000$)

Zenuwstelselaandoeningen:

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

Oogaandoeningen:

Soms: iritis*

Maagdarmsstelselaandoeningen:

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%), 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.

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 gemeld nadat natriumrisedronaat op de markt kwam: (frequentie onbekend):

Immuunsysteemaandoeningen:

Anafylactische reactie

Oogaandoeningen:

Iritis, uveitis

Huid en onderhuidaandoeningen:

Overgevoeligheid en huidreacties, zoals angio-oedeem, gegeneraliseerde uitslag, netelroos

huidreacties met blaasvorming, leukocytoclastische vasculitis.

waarvan sommige ernstig, zoals geïsoleerde meldingen van Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse.

Haarverlies.

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.

Uit postmarketinggegevens zijn de volgende bijwerkingen gekomen:

Zelden: Atypische subtrochantaire en diafysaire femorale breuken (bijwerking bisfosfonaatklasse).

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 tekenen en symptomen 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

Werkingsmechanisme

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. Daling van de biochemische markers van de botomzetting werd waargenomen binnen 1 maand na starten van de behandeling en was na 3-6 maanden maximaal.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Behandeling en preventie 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.

Het klinische programma 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 twee dan wel ten minste één 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 multipale 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 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 wordt gebruikt) en tenminste één andere risicofactor. Vrouwen > 80 jaar oud konden worden geïnccludeerd op basis van een niet-skelet gerelateerde risicofactor voor heupfracturen dan wel een lage femurhals BMD. Statistische significantie voor de effectiviteit van natriumrisedronaat 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 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 voorkwam botverlies ter hoogte van de midschacht radius.

- Het remmend effect van natriumrisedronaat op de botomzettingssnelheid was na een jaar zonder behandeling volgend op 3 jaar behandeling met natriumrisedronaat 5 mg per dag, snel omkeerbaar.
- Natriumrisedronaat 5 mg per dag, gegeven aan postmenopauzale vrouwen die ook oestrogenen gebruiken, leidde tot een toename in de bot mineraal densiteit (BMD) enkel in de femurhals en de midschacht radius vergeleken met oestrogenen alleen.
- Botbiopten van postmenopauzale vrouwen die 2 a 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 matige tot ernstige maagdarmklachten, zowel in de natriumrisedronaat- als in de controlegroep, gaven geen aanwijzingen voor het ontstaan van, aan de behandeling gerelateerde maag-, duodenum of oesofaguszweren, hoewel duodenitis in zeldzame gevallen werd waargenomen in de natriumrisedronaatgroep.
- In een vergelijkende studie van postmenopauzale vrouwen met osteoporose betreffende dosering vóór het ontbijt of dosering op een ander moment van de dag, was de winst van de BMD van de lumbale wervelkolom statistisch hoger bij de dosering vóór het ontbijt.

Natriumrisedronaat heeft bij postmenopauzale vrouwen met osteopenie een superieur effect aangetoond in vergelijking met placebo ten aanzien van het verhogen van de BMD van de lumbale wervelkolom na 12 en 24 maanden.

Door corticosteroïden geïnduceerde osteoporose :

Het klinische programma omvatte patiënten, die in de voorafgaande 3 maanden een behandeling met corticosteroïden waren begonnen (≥ 7.5 mg/dag prednison of equivalenten), of patiënten die al langer dan 6 maanden corticosteroïden namen.

De resultaten van deze studies toonden aan dat:

- natriumrisedronaat 5 mg per dag, gegeven gedurende 1 jaar, leidde tot behoud of stijging van de BMD ter hoogte van de lumbale wervelkolom, de femurhals en de trochanter, vergeleken met de controlegroep.
- in gepoolde studies, natriumrisedronaat 5 mg per dag, de incidentie van wervelfracturen, gecontroleerd als veiligheids criterium, in 1 jaar verminderde ten opzichte van de controlegroep.
- histologisch onderzoek van botbiopten bij patiënten die dagelijks corticosteroïden en natriumrisedronaat 5 mg innamen, geen tekenen van een verstoord mineralisatieproces vertoonden.

Pediatrische populatie:

De veiligheid en 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 pediatrische patiënten in de leeftijd van 4 tot jonger dan 16 jaar met lichte tot matige osteogenesis imperfecta. In deze studie kregen patiënten die boven de 30 kg wogen, dagelijks 5 mg risedronaat. Na voltooiing van het eerste jaar van deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie 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 patiënten met minstens 1 nieuwe morfometrische wervelfractuur (aangetoond op een röntgenfoto) gevonden in de risedronaat groep versus placebo. Tijdens de dubbelblinde periode die 1 jaar duurde, was het percentage patiënten die een klinische botbreuk rapporteerde, 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 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 (tussen 2,5 en 30 mg) 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. De biologische beschikbaarheid is vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

Distributie

Het gemiddelde steady-state distributievolume bij de mens bedraagt 6,3 l/kg. De plasma-eiwitbinding 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 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 faeces uitgescheiden. Na orale toediening vertoont het concentratie-tijd profiel drie eliminatiefasen met een terminale halfwaardetijd van 480 uur.

Bijzondere Populaties

Ouderen:

Aanpassing van de dosering is niet nodig.

Acetylsalicylzuur- en NSAID-gebruikers :

Bij regelmatige inname van NSAIDs 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 natriumrisedronaat vergelijkbaar met de incidentie bij de controlepatiënten.

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 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 in de ossificatie van het sternum en/of de schedel, bij doses die de klinische benaderden. Bij zwangere ratten kwam hypocalciëmie voor en bij ratten die mochten werpen kwam mortaliteit

voor. 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

Tabletkern: Lactose monohydrate
Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Magnesiumstearaat.

Filmomhulling: Geel ijzeroxide E172
Hypromellose
Macrogol
Hydroxypropyl Cellulose
Colloidaal Siliciumdioxide (watervrij)
Titaandioxide E171.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA-Al-PVC/aluminium blisterverpakkingen in een kartonnen doosje.
14, 20, 28, 30, 84 of 98 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Medochemie Ltd.
1-10 Constantinoupoleos Street
3011 Limassol

Cyprus

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

RVG 108741

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 oktober 2011
Datum van laatste verlenging: 11 oktober 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 5 april 2021