


Risedronaatnatrium Aurobindo 75 mg, filmomhulde tabletten	RVG 116790	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2009 Pag. 1 van 12

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Risedronaatnatrium Aurobindo 75 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect: Elke filmomhulde tablet bevat 350,55 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Licht roze tot roze, ronde (diameter 11,6 mm) filmomhulde biconvexe tabletten met de inscriptie 'L' aan de ene zijde en '62' aan de andere zijde.

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.

Bijzondere 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. Dit is tevens aangetoond bij de hoogbejaarde postmenopauzale populatie van 75 jaar en ouder.

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 (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Risedronaatnatrium Aurobindo 75 mg, filmomhulde tabletten	RVG 116790	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2009 Pag. 2 van 12

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

- De absorptie van natriumrisedronaat wordt beïnvloed door voedsel en polyvalente kationen (zie rubriek 4.5). Om adequate absorptie te garanderen dienen patiënten Risedronaatnatrium Aurobindo 75 mg in te nemen voor het ontbijt: ten minste 30 minuten vóór in te nemen voor het ontbijt: ten minste 30 minuten vóór het eerste eten, andere geneesmiddelen of drinken van de dag (met uitzondering van gewoon leidingwater). Gewoon leidingwater is de enige vloeistof waarmee Risedronaatnatrium Aurobindo 75 mg tablet ingenomen dient te worden. Let op, sommige soorten mineraalwater kunnen een hogere concentratie calcium bevatten en mogen daarom niet gebruikt worden (zie rubriek 5.2).
- Patiënten moeten de instructie krijgen dat, als zij een dosis zijn vergeten, één Risedronaatnatrium Aurobindo 75 mg 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 één Risedronaatnatrium Aurobindo 75 mg tablet op 2 opeenvolgende dagen per maand op de gebruikelijke dag dat de tablet ingenomen moet worden.
- Indien de volgende maandelijkse dosis Risedronaatnatrium Aurobindo 75 mg binnen 7 dagen gepland staat dient de patiënt te wachten tot deze dosis en vervolgens doorgaan met het nemen van Risedronaatnatrium Aurobindo 75 mg tablet op twee opeenvolgende dagen per maand zoals gewoonlijk.
- De patiënt mag geen drie tabletten in dezelfde week innemen.

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 Risedronaatnatrium Aurobindo 75 mg 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).

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 voor de individuele patiënt, met name na 5 jaar gebruik of langer

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

Risedronaatnatrium Aurobindo 75 mg, filmomhulde tabletten	RVG 116790	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2009 Pag. 3 van 12

Aurobindo 75 mg (zie rubriek 4.5). Het is noodzakelijk om de doseringsinstructies zorgvuldig op te volgen om de beoogde 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 risedronaat 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 oesofagus aandoeningen die de passage door de slokdarm of de lediging ervan vertragen zoals stricturen en 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 aanwijzingen 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 Aurobindo 75 mg wordt gestart. Andere stoornissen van het bot- en mineraalmetabolisme (bijvoorbeeld dysfunctie van de bijnierschilddklier, hypovitaminose D) moeten worden behandeld wanneer met Risedronaatnatrium Aurobindo 75 mg wordt gestart.


Osteonecrose van de kaak, algemeen geassocieerd met het trekken van tanden en/of locale infectie (inclusief osteomyelitis) is gemeld bij kankerpatiënten met behandelingsschema's met daarin primair intraveneus toegediende bisfosfonaten. Veel van deze patiënten kregen ook chemotherapie en corticosteroiden. 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, corticosteroiden, 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 behandelend arts dient de richtlijn te zijn voor het behandelingsplan van elke patiënt, gebaseerd op een individuele afweging van de voor- en nadelen.

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

Risedronaatnatrium Aurobindo 75 mg, filmomhulde tabletten	RVG 116790	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2009 Pag. 4 van 12

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.

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang is gemeld bij het gebruik van bisfosfonaten, vooral in samenhang met langdurige behandeling. Mogelijke risicofactoren voor osteonecrose van de uitwendige gehoorgang zijn o.a. gebruik van steroïden, 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.

Hulpstoffen

Lactose

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

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie


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 inductie en heeft een geringe eiwitbinding.

Tijdens de fase III osteoporosestudies van natriumrisedronaat met een dagelijkse dosering, vermeldde 33% van de patiënten ook acetylsalicylzuur te gebruiken en 45% een niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAIDs). Tijdens de fase III studie waarbij 75 mg natriumrisedronaat op twee opeenvolgende dagen per maand werd vergeleken met natriumrisedronaat 5 mg dagelijks 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 tegelijk met oestrogensuppletie worden gebruikt, indien dit gewenst wordt geacht.

Risedronaatnatrium Aurobindo 75 mg, filmomhulde tabletten	RVG 116790	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2009 Pag. 5 van 12

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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.

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

Risedronaatnatrium Aurobindo 75 mg 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 frequentiegroepen (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 ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Zenuwstelselaandoeningen:

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

Oogaandoeningen:

Soms: iritis*

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

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

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Vaak: obstipatie (5,0% vs 4,8%), dyspepsie (4,5% vs 4,1%), misselijkheid (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%), oesophageale ulcus (0,2% vs 0,2%)


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

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

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

Onderzoeken:

Zelden: afwijkende leverfunctietesten*

Risedronaatnatrium Aurobindo 75 mg, filmomhulde tabletten	RVG 116790	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2009 Pag. 6 van 12

* Geen relevante voorvallen van 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 tabletten op twee opeenvolgende dagen per maand (n=616) vergeleken is, blijkt dat de algehele veiligheidsprofielen 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)

Maagdarmsstelselaandoeningen:

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

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Vaak: gewrichtspijn (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, lichte daling van de serumcalcium- en fosfaatspiegel waargenomen.

De volgende additionele bijwerkingen zijn gemeld nadat natriumrisedronaat op de markt kwam: (frequentie onbekend):

Immuunsysteemaandoeningen

Anafylactische reactie

Oogaandoeningen

Iritis, uveïtis

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 huiduitslag, netelroos en huidreacties met blaasvorming, waarvan sommige ernstig, zoals geïsoleerde meldingen van Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse, en leukocytoclastische vasculitis.

Haarverlies.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Osteonecrose van de kaak

Sinds de introductie van het product zijn de volgende reacties gemeld (frequentie zelden):

Risedronaatnatrium Aurobindo 75 mg, filmomhulde tabletten	RVG 116790	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2009 Pag. 7 van 12

Atypische subtrochantere en femurschachtfracturen (bijwerking van 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: M05BA07.

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 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 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 botmineraaldensiteit (BMD), bestaan van fracturen in het verleden, vroege menopauze, een voorgeschiedenis van roken, alcohol consumptie en een familiegeschiedenis van


Risedronaatnatrium Aurobindo 75 mg, filmomhulde tabletten	RVG 116790	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2009 Pag. 8 van 12

osteoporose. Fracturen zijn het klinische gevolg van osteoporose. Het risico op fracturen neemt toe met het aantal risicofactoren

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 toegediend 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) werd bij postmenopauzale vrouwen onder de 85 jaar met bestaande wervelfracturen geïncludeerd. 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 van de behandeling. 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 geïncludeerd ouder dan 70 jaar met of zonder bestaande wervelfracturen. Vrouwen van 70-79 jaar werden geïncludeerd 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 geïncludeerd op basis van één 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 én bij patiënten met een lage femurhals BMD met of zonder bestaande wervelfracturen.

Risedronaatnatrium Aurobindo 75 mg, filmomhulde tabletten	RVG 116790	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2009 Pag. 9 van 12

- 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 bleef behouden.
- 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.
- 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 van osteoporotische fracturen ter hoogte van de wervels bij vrouwen met osteoporose, 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 géén aanwijzingen voor het ontstaan van aan de behandeling gerelateerde maag-, duodenum of oesofaguszweren, hoewel duodenitis in uitzonderlijke gevallen werd waargenomen in de natriumrisedronaat-groep.

Pediatrische patiënten

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 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, 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 risedronaatgroep versus de placebogroep; desondanks werd een verhoogd aantal van minstens 1 nieuwe morfometrische wervelfractuur (aangetoond op een röntgenfoto) gevonden in de risedronaatgroep versus placebo. Tijdens de dubbelblinde periode van een jaar, was de percentage van patiënten 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 risedronaatgroep zaten. Al met al ondersteunen deze resultaten het gebruik van risedronaat bij pediatrische patiënten met milde 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

Risedronaatnatrium Aurobindo 75 mg, filmomhulde tabletten	RVG 116790	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2009 Pag. 10 van 12

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 natriumrisedronaat 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 aan de 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 feces 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- / 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 controlegroep (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 uitte 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 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 drachtige ratten kwam hypocalciëmie en mortaliteit voor 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 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

Microkristallijne cellulose

Risedronaatnatrium Aurobindo 75 mg, filmomhulde tabletten	RVG 116790	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2009 Pag. 11 van 12

Crospovidon (Type A)
Hydroxypropylcellulose (Lage viscositeitsgraad)
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose (6 cps)
Macrogol 400
Titaandioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)

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

Risedronaatnatrium Aurobindo 75 mg tabletten zijn beschikbaar in doorzichtige PVC-Aluminium folie blisterverpakkingen met 2 en 6 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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


Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 116790

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 februari 2016.
Datum van laatste verlening: 23 december 2020

Risedronaatnatrium Aurobindo 75 mg, filmomhulde tabletten	RVG 116790	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2009 Pag. 12 van 12

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 21 januari 2020