

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Actokit, combinatieverpakking, filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Licht oranje tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat 35 mg natriumrisedronaat, overeenkomend met 32,5 mg risedroninezuur.

Blaauwe tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat 1250 mg calciumcarbonaat, overeenkomend met 500 mg elementair calcium.

Hulpstof met bekend effect: Elke licht oranje filmomhulde tablet bevat 126,0 mg lactose monohydraat (overeenkomend met 119,7 mg lactose).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Natriumrisedronaat tablet:

Ovale, licht oranje filmomhulde tablet met de inscriptie “RSN” aan de ene zijde en “35 mg” aan de andere zijde.

Calciumcarbonaat tablet:

Capsulevormige, blauwe, filmomhulde tablet met de inscriptie “NE2” aan beide zijden.

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.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Actokit is een behandeling bestaande uit twee verschillende tabletten. Elke doordrukstrip bevat 7 tabletten; één Actonel Wekelijks 35 mg filmomhulde tablet (licht oranje tablet) en 6 calcium 500 mg filmomhulde tabletten (blauwe tabletten). Actokit is bedoeld voor patiënten bij wie deze hoeveelheid calcium voldoende aanvulling biedt, gebaseerd op inschatting van de individuele patiënt.

Men moet overwegen aanvullend vitamine D te nemen als inname via voedsel onvoldoende is.

Dosering

De aanbevolen dosering voor volwassenen is één tablet van Actonel Wekelijks 35 mg op de eerste dag, gevolgd door één tablet calcium 500 mg dagelijks, vanaf de tweede dag, gedurende 6 dagen. Deze 7-daagse volgorde wordt dan iedere week herhaald.

Speciale populaties

Ouderen:

Aangezien de doelgroep postmenopauzale vrouwen is, is aanpassing van de dosis voor ouderen niet van toepassing. Dit is tevens aangetoond bij bejaarden van 75 jaar en ouder.

Nierfunctiestoornis:

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Natriumrisedronaat is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring lager dan 30 ml/min)(zie 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

Actonel 35 mg (licht oranje tablet):

De Actonel 35 mg tablet dient iedere week op dezelfde dag te worden ingenomen. De absorptie van natriumrisedronaat wordt beïnvloed door voedsel. Om adequate absorptie te garanderen dienen patiënten Actonel Wekelijks 35 mg in te nemen:

- Vóór 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 men mag niet op de tablet zuigen of kauwen. Om het transport van de tablet naar de maag te bevorderen moet Actonel Wekelijks 35 mg in een verticale positie ingenomen worden met een glas gewoon leidingwater (≥ 120 ml). Patiënten dienen nadat de tablet is ingenomen de eerstvolgende 30 minuten niet te gaan liggen (zie rubriek 4.4).

Calciumcarbonaat (blauwe tablet):

Startend op de dag nadat de Actonel Wekelijks 35 mg tablet is ingenomen, moet elke dag één calciumtablet worden ingenomen gedurende de volgende 6 dagen.

De tablet moet in zijn geheel worden doorgeslikt. De opname van calcium wordt verbeterd indien samen ingenomen met voedsel. Het wordt daarom aanbevolen calciumtabletten samen met een maaltijd in te nemen.

Patiënten moeten de instructie krijgen dat, als zij op een dag ontdekken de dosis Actonel (licht oranje tablet) te zijn vergeten, zij de volgende dag de gemiste Actonel tablet 's morgens moeten innemen volgens de inname-instructie. Op de volgende dag moet de patiënt dan haar volgende calciumtablet (blauwe tablet) innemen. De patiënt mag niet meer dan 1 tablet van de doordrukstrip per dag innemen.

Indien een calciumtablet (blauwe tablet) werd vergeten, moet de patiënt de instructie krijgen om wederom één tablet calcium in te nemen, vanaf de dag dat dit herinnerd wordt. Alle resterende calciumtabletten die overblijven in de doordrukstrip op het einde van de wekelijkse cyclus mogen niet worden gebruikt.

Patiënten moeten de instructie krijgen iedere 7 dagen met een nieuwe doordrukstrip te starten. Zij moeten de nieuwe doordrukstrip beginnen met de inname van de Actonel Wekelijks 35 mg tablet (licht oranje tablet) op de oorspronkelijk gekozen dag van de week.

De optimale duur van de 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 het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Hypocalciëmie (zie rubriek 4.4)

Hypercalciëmie

Hypercalciurie

Nefrolithiase

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) interfereren met de absorptie van natriumrisedronaat en mogen niet tegelijkertijd worden ingenomen met natriumrisedronaat (zie rubriek 4.5). Daarom moet de natriumrisedronaat tablet (licht-oranje tablet) tenminste 30 minuten voor het eerste eten of drinken of een ander geneesmiddel van de dag worden ingenomen (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 wervelkolom < - 2.5 standaarddeviaties (SD)] en/of bestaande fracturen.

Hoge leeftijd dan wel klinische risicofactoren voor het krijgen van fracturen alleen zijn niet voldoende redenen om een osteoporosebehandeling met een bisfosfonaat te starten.

Er bestaat slechts beperkt bewijs voor de werkzaamheid van bisfosfonaten, waaronder natriumrisedronaat, 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. Daarom is voorzichtigheid geboden:

- Bij patiënten met een voorgeschiedenis van oesofagusaandoeningen die de passage door de oesofagus of de lediging ervan vertragen zoals stricturen en achalasie.
- Bij patiënten die niet in staat zijn om minstens 30 minuten na de inname van de tablet in verticale positie te blijven.
- Als natriumrisedronaat wordt gegeven aan patiënten met actieve of recente problemen van de oesofagus of bovenste gastrointestinale problemen (inclusief oesofagus van Barrett).

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

Hypocalciëmie moet worden behandeld voordat therapie met Actokit wordt gestart. Andere stoornissen van het bot- en mineraalmetabolisme (bijvoorbeeld parathyroid disfunctie, hypovitaminose D) moeten worden behandeld, wanneer therapie met Actokit 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 (bijvoorbeeld 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 behandelingen 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.

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie of met een voorgeschiedenis van absorptieve of renale hypercalciurie, nefrocalcinose, niersteenvorming of hypofosfatemie, moeten de nierfunctie en calcium- en fosfaatgehalte in serum en urine regelmatig worden gemeten.

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

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per licht oranje of per blauwe tablet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Natriumrisedronaat:

Formele interactiestudies met natriumrisedronaat zijn niet uitgevoerd. Tijdens de klinische studies werden echter geen klinisch relevante interacties met andere geneesmiddelen gevonden. Tijdens de fase III osteoporose studies van natriumrisedronaat met een dagelijkse dosering, vermeldde 33% van de patiënten ook acetylsalicylzuur te gebruiken en 45% een niet-steroid anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID's). Tijdens de fase III studie met de wekelijkse dosering, werd gebruik van acetylsalicylzuur of NSAID's door 57% respectievelijk 40% van de patiënten gemeld.

Bij regelmatige gebruikers van acetylsalicylzuur of NSAID's (≥ 3 dagen per week) was de incidentie van bijwerkingen ter hoogte van het bovenste gedeelte van het maagarmkanaal bij patiënten behandeld met natriumrisedronaat vergelijkbaar met de incidentie bij de controlepatiënten.

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

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

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

Calciumcarbonaat:

Thiazide diuretica verminderen de urinaire excretie van calcium. In verband met een verhoogd risico op hypercalciëmie, moet de serum calciumspiegel regelmatig worden bepaald gedurende gelijktijdig gebruik van thiazide diuretica.

Systemische corticosteroiden verminderen de calcium absorptie. Bij gelijktijdig gebruik kan het nodig zijn de dosis calciumcarbonaat te verhogen.

Calciumcarbonaat kan de absorptie van gelijktijdig ingenomen tetracycline preparaten beïnvloeden. Daarom moeten tetracycline preparaten tenminste 2 uur vóór of 4 tot 6 uur na orale inname van calcium ingenomen worden.

Hypercalciëmie kan de toxiciteit van digitalis en andere hartglycosiden (risico op ritmestoornissen) verhogen gedurende de behandeling met calcium. Bij deze patiënten moet regelmatige controle van het electrocardiogram (ECG) en de serumcalciumspiegel plaatsvinden.

Gelijktijdige inname van bisfosfonaten of natriumfluoride kan de gastro-intestinale absorptie van calciumcarbonaat verminderen. Daarom dienen deze preparaten tenminste 3 uur voor calciumcarbonaat ingenomen te worden.

Oxaalzuur (voorkomend in spinazie en rabarber) en fytinezuur (voorkomend in volkoren granen) kunnen de calcium absorptie hinderen door de vorming van een onoplosbare verbinding met calciumionen. De patiënt mag geen calcium producten innemen binnen 2 uur voor of na het nuttigen van voedsel met een hoog oxaalzuurgehalte of fytinezuurgehalte.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.3).

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 wordt afgegeven tot 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

Actonel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Natriumrisedronaat:

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 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 benoemingen (voorvallen versus placebo worden weergegeven tussen haakjes): zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$);

Zenuwstelselaandoeningen:

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

Oogaandoeningen:

Soms: iritis*

Maagdarmstelselaandoeningen:

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

Soms: gastritis (0,9% versus 0,7%), oesofagitis (0,9% versus 0,9%), dysfagie (0,4% versus 0,2%), duodenitis (0,2% versus 0,1%), oesofageaal ulcus (0,2% versus 0,2%)

Zelden: glossitis ($< 0,1\%$ versus $0,1\%$), oesofageale strictuur ($< 0,1\%$ versus $0,0\%$)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

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

Onderzoeken:

Zelden: afwijkende leverfunctietesten*

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

In een éénjarig, dubbelblind, multicenter onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose waarbij natriumrisedronaat 35 mg wekelijks (n=485) en natriumrisedronaat 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 natriumrisedronaat 35 mg dan bij natriumrisedronaat 5 mg groep): gastrointestinale aandoening (1,6% versus 1,0%) en pijn (1,2% versus 0,8%).

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

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd nadat Actonel gedurende postmarketing gebruik (frequentie niet bekend):

Oogaandoeningen:

Iritis, uveïtis, orbitale ontsteking

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Osteonecrose van de kaak

Huid en onderhuidaandoeningen:

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

Haarverlies

Immuunsysteemaandoeningen:

Anafylactische reactie

Lever- en galaandoeningen:

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

Sinds de introductie van het product zijn de volgende reacties gemeld:

Zelden: Atypische subtrochantere en femurschachtfracturen (bijwerking van bisfosfonaatklasse).

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

Calciumcarbonaat:

Bijwerkingen hieronder vermeld zijn geordend volgens orgaansysteem en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$);

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Soms: hypercalciëmie en hypercalciurie

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zelden: flatulentie

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

Natriumrisedronaat:

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 enkele 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 natriumrisedronaat te binden en de absorptie van natriumrisedronaat te verminderen. In gevallen van substantiële overdosering kan maagspoeling worden overwogen om niet-geabsorbeerd natriumrisedronaat te verwijderen.

Calciumcarbonaat:

Vanwege beperkte intestinale absorptie is overdosering met calciumcarbonaat niet waarschijnlijk. Overdosering kan echter leiden tot hypercalciëmie. Symptomen hiervan kunnen zijn: anorexie, dorst, misselijkheid, braken, obstipatie, buikpijn, spierzwakte, vermoeidheid, mentale stoornissen, polydipsie, polyurie, botpijn, nefrocalcinose, nierstenen en in ernstige gevallen hartritmestoornissen.

Behandeling van hypercalciëmie: De behandeling met calcium moet gestopt worden. Behandeling met thiazide diuretica, lithium, vitamine A, vitamine D en hartglycosiden moet ook worden gestopt. Bij patiënten met verminderd bewustzijn moet de maag worden leeggepompt. Rehydratatie en, afhankelijk van de ernst, geïsoleerde of gecombineerde behandeling met lisdiuretica, bisfosfonaten, calcitonine en corticosteroïden. Serum elektrolyten, nierfunctie en diurese moeten worden gemeten. In ernstige gevallen moeten ECG en centraal veneuze druk worden gevolgd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Bisfosfonaten, combinaties, ATC-code: M05BB02.

Natriumrisedronaat:

Werkingsmechanisme

Natriumrisedronaat is een pyridinylbisfosfonaat dat zich bindt aan bothydroxyapatiet en dat de botresorptie, veroorzaakt door osteoclasten, inhibeert. 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. Na 12 maanden waren dalingen van biochemische botmarkers vergelijkbaar voor natriumrisedronaat 35 mg per week en natriumrisedronaat 5 mg per dag.

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 neemt toe met het aantal risicofactoren.

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

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) 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 tenminste twee dan wel tenminste 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 al gezien aan het einde van het eerste jaar behandelen. Voordelen werden ook aangetoond bij vrouwen met multi-pele 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; dat wil zeggen - 2,5 SD wanneer National Health And Nutrition Examination Survey III 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 natriumrisedronaat versus placebo werd enkel bereikt na samenvoegen van beide behandelingsgroepen, 2,5 mg 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 tenminste 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 ten opzichte van 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 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 géén aanwijzingen voor het ontstaan van aan de behandeling gerelateerde maag-, duodenum of oesofagusulcera, hoewel duodenitis in zeldzame gevallen werd waargenomen in de natriumrisedronaatgroep.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van natriumrisedronaat werd onderzocht in een 3-jarige studie (een éénjarige 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 die 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 percentage van patiënten die een klinische botbreuk rapporteerden 30,9% in de risedronaat groep, en 49,0% in de placebo-groep. 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 osteogenesis imperfecta niet.

Calciumcarbonaat:

Orale inname van calcium supplementen bevordert remineralisatie van het skelet indien er een calcium tekort aanwezig is.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Natriumrisedronaat:

Absorptie

Na een orale dosis vindt absorptie van natriumrisedronaat relatief snel plaats ($t_{max} \sim 1$ uur) en is de absorptie 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 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 van natriumrisedronaat 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 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 NSAID's of acetylsalicylzuur (3 dagen of meer per week) was de incidentie van bijwerkingen ter hoogte van het bovenste gedeelte van het maagdkanaal bij patiënten behandeld met natriumrisedronaat vergelijkbaar met de incidentie bij de controlepatiënten (zie rubriek 4.5).

Calciumcarbonaat:

Absorptie

De hoeveelheid calcium geabsorbeerd via het maagdkanaal is ongeveer 30% van de ingenomen dosis.

Distributie en biotransformatie

99% van het calcium in het lichaam is geconcentreerd in de harde structuur van de botten en tanden. De overige 1% zit in het intra- en extracellulaire vocht. Ongeveer 50% van de totale hoeveelheid calcium in het bloed bevindt zich in de fysiologisch actief geïoniseerde vorm, waarvan ongeveer 10% complexen vormt met citraten, fosfaten of andere anionen. De overige 40% vormt verbindingen met proteïnen, vooral albumine.

Eliminatie

Calcium wordt geëlimineerd via de faeces, urine en zweet. De renale excretie hangt af van de glomerulaire filtratie en tubulaire re-absorptie van calcium.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Natriumrisedronaat:

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. Testiculaire toxiciteit werd waargenomen bij ratten en honden na blootstelling die boven de menselijke therapeutische blootstelling lag. Dosisgerelateerd voorkomen van bovenste luchtweg irritatie werd regelmatig vastgesteld bij knaagdieren. Soortgelijke effecten zijn vastgesteld met andere bisfosfonaten. Effecten op de diepere luchtwegen werden ook vastgesteld bij knaagdieren na inname over langere periode, maar de klinische betekenis van deze bevindingen is onduidelijk. In reproductietoxiciteitsstudies 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 ratten 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.

Calciumcarbonaat:

Er is geen andere relevante informatie voor het veiligheidsonderzoek, dan wat reeds vermeld staat in andere delen van de SPC.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Licht oranje tabletten:

Tabletkern: lactosemonohydraat
microkristallijne cellulose
crospovidon A
magnesiumstearaat.

Filmomhulling: hypromellose
macrogol
hydroxypropylcellulose
watervrij colloïdale siliciumdioxide
titaniumdioxide E171
geel ijzeroxide E172
rood ijzeroxide E172.

Blauwe tabletten:

Tabletkern: voorverstijfseld maïszetmeel
natriumzetmeelglycollaat
indigo karmijn E132
magnesiumstearaat.

Filmomhulling: macrogol 3350
hypromellose
polysorbaat 80
titaniumdioxide E171
indigo karmijn E132
hydroxypropylcellulose.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doorzichtige PVC/polychlortrifluoroethyleen/PVC/ aluminium doordrukstrips in een kartonnen doosje.
De doordrukstrips in de verpakkingen bevatten 14, 28, 84 of 112 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House
Park Lane, Spencer Dock
Dublin 1
D01 YE64
Ierland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN

Actokit: RVG 31634

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:: 15 februari 2005

Datum van laatste verlenging: 13 augustus 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 11 oktober 2024