

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Actonel 75 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ovale (11,7 x 5,8 mm), roze filmomhulde tablet met de inscriptie “RSN” aan de ene zijde en “75 mg” 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.

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 die van jongere patiënten.

Dit is tevens aangetoond bij bejaarden van 75 jaar en ouder en ouder dan de postmenopauzale populatie.

Nierfunctiestoornis:

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

Natriumrisedronaat is gecontraïndiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinine klaring lager dan 30 ml/min) (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

- De absorptie van natriumrisedronaat wordt beïnvloed door voedsel en polyvalente kationen (zie rubriek 4.5). Om adequate absorptie te garanderen dienen patiënten Actonel 75 mg in te nemen

voor het ontbijt: tenminste 30 minuten vóór andere geneesmiddelen en tenminste 30 minuten vóór het eerste eten of drinken van de dag (met uitzondering van gewoon leidingwater). Gewoon leidingwater is de enige vloeistof waarmee Actonel 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 Actonel 75 mg zijn vergeten, één Actonel 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 Actonel 75 mg tablet op 2 opeenvolgende dagen per maand op de gebruikelijke dag dat de tablet ingenomen moet worden.
- Indien de volgende maandelijkse dosis Actonel 75 mg binnen 7 dagen gepland staat dient de patiënt te wachten tot deze dosis en vervolgens doorgaan met het nemen van Actonel 75 mg 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 Actonel 75 mg rechtop zittend of staand ingenomen worden met een glas gewoon leidingwater (≥ 120 ml). Nadat de tablet is ingenomen, mag de patiënt de eerstvolgende 30 minuten niet gaan liggen (zie rubriek 4.4).

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

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).

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 Actonel 75 mg (zie rubriek 4.5). Het is noodzakelijk om de doseringsinstructies zorgvuldig op te volgen om de bedoelde effectiviteit te behouden (zie rubriek 4.2).

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

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

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

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

- Bij patiënten met een voorgeschiedenis van oesofagusaandoeningen die de passage door de slokdarm of de lediging ervan vertragen zoals stricturen en achalasie.
- Bij patiënten die niet in staat zijn om minstens 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 (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 met Actonel 75 mg wordt gestart. Andere stoornissen van het bot- en mineraalmetabolisme (bijvoorbeeld dysfunctie van de bij schildklier, hypovitaminose D) moeten worden behandeld, wanneer met Actonel 75 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 adequate preventieve tandheelkunde moet overwogen worden vóór de behandeling met bisfosfonaten bij patiënten met bijkomende risicofactoren (bv. kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroïden, slechte mondhygiëne).

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

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

Atypische femurfracturen

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

Patiënten moeten het advies krijgen om tijdens behandeling met bisfosfonaten elke pijn in de dij, heup of lies te melden. Elke patiënt die zich met zulke symptomen aandient, moet worden onderzocht op een onvolledige femurfractuur.

Dit geneesmiddel bevat 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

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-inductie en heeft een geringe eiwitbinding.

Tijdens de fase III studies van natriumrisedronaat met een dagelijkse dosering voor behandeling van osteoporose, vermeldde 33% van de patiënten ook acetylsalicylzuur te gebruiken en 45% NSAID's.

Tijdens de fase III studie waarbij Actonel 75 mg op twee opeenvolgende dagen per maand werd vergeleken met Actonel 5 mg bij postmenopauzale vrouwen, werd gebruik van

acetylsalicylzuur/NSAID's door 54,8% van de patiënten gemeld.

Vergelijkbare percentages van patiënten ondervonden bijwerkingen in het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal ongeacht het gebruik van NSAID's of aspirine.

Natriumrisedronaat kan tegelijk met oestrogeensuppletie 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 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 gebruiken

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

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*

Maagdarmstelselaandoeningen:

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

Soms: gastritis (0,9% vs 0,7%), oesophagitis (0,9% vs 0,9%), dysfagie (0,4% vs 0,2%), duodenitis (0,2% vs 0,1%), oesofageaal ulcus (0,2% vs 0,2%)
Zelden: glossitis (<0,1% vs 0,1%), oesofageale strictuur (<0,1% vs 0,0%)

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

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

Onderzoeken:

Zelden: afwijkende leverfunctietesten*

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

In een tweejarig, dubbelblind, multicenter onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose waarbij natriumrisedronaat 75 mg (n=616) en natriumrisedronaat 5 mg dagelijks (n=613) vergeleken is blijkt dat de algehele veiligheids- en tolerantieprofielen vergelijkbaar zijn. De volgende bijwerkingen zijn daarnaast genoemd door onderzoekers als mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd aan het geneesmiddel en met een frequentie van minstens 1 % (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 bijwerkingen zijn gemeld nadat Actonel op de markt kwam: (frequentie onbekend):

Oogaandoeningen:

Iritis, uveitis, orbitale ontsteking

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Osteonecrose van de kaak

Huid en onderhuidaandoeningen:

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

Haaruitval.

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).

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. In studies bij postmenopauzale vrouwen werd een daling van de biochemische markers van de botomzetting waargenomen binnen 1 maand na starten van de behandeling en deze was na 3-6 maanden maximaal. In een 2-jarig onderzoek waren dalingen van biochemische botmarkers (collageen N-telopeptide crosslinks in de urine en botspecifieke alkalische fosfatase in het serum) vergelijkbaar voor Actonel 75 mg tabletten op twee opeenvolgende dagen per maand en Actonel 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, roken of hebben gerookt, alcoholconsumptie en een familiegeschiedenis van osteoporose. Fracturen zijn het klinische gevolg van osteoporose. Het risico op fracturen wordt groter naarmate het aantal risicofactoren toeneemt.

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

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

- In twee placebo-gecontroleerde studies (n = 3661) werden vrouwen onder de 85 jaar met bestaande wervelfracturen geïnccludeerd. Natriumrisedronaat 5 mg per dag, gegeven gedurende 3 jaar, verminderde het risico van nieuwe wervelfracturen vergeleken met de controlegroep. Bij vrouwen met respectievelijk ten minste 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 290% en 16,3%). Het effect werd reeds 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 d.w.z. - 2,5 SD wanneer National Health And Nutrition Examination Survey III wordt gebruikt) en ten minste één andere risicofactor. Vrouwen > 80 jaar oud konden worden geïnccludeerd op basis van één niet-skelet gerelateerde risicofactor voor heupfracturen dan wel een lage femurhals BMD. Statistische significantie voor de effectiviteit van risedronaat versus placebo werd enkel bereikt na samenvoegen van beide behandelingsgroepen, 2,5 en 5 mg.

De volgende resultaten zijn gebaseerd op een a posteriori analyse van subgroepen gedefinieerd volgens de klinische praktijk en de huidige definities van osteoporose:

- In een subgroep patiënten met femurhals BMD T score < - 2,5 SD (NHANES III) en ten minste één bestaande wervelfractuur, verminderde natriumrisedronaat – gegeven gedurende 3 jaar – het risico van heupfracturen met 46% in vergelijking met de controlegroep (incidentie van heupfracturen met natriumrisedronaat in de gecombineerde 2,5 mg en 5 mg groepen 3,8%, met placebo 7,4 %).
- Gegevens suggereren dat er een meer beperkte bescherming zou zijn bij hoogbejaarden (> 80 jaar). Dit zou te wijten kunnen zijn aan het stijgende belang van niet-skelet gerelateerde factoren met toenemen van de leeftijd, bij het ontstaan van heupfracturen.
- In deze studies tonen gegevens – geanalyseerd als secundair eindpunt – een vermindering aan van het risico van nieuwe wervelfracturen bij patiënten met een lage femurhals BMD zonder bestaande wervelfracturen en bij patiënten met een lage femurhals BMD met of zonder bestaande wervelfracturen.
- Natriumrisedronaat 5 mg per dag, gegeven gedurende 3 jaar, verhoogde de BMD t.o.v. de controlegroep ter hoogte van de lumbale wervelkolom, femurhals, trochanter en pols en de botdichtheid ter hoogte van de midschacht radius werd behouden.
- Het remmend effect van natriumrisedronaat op de botomzettingssnelheid was na een jaar zonder behandeling volgend op 3 jaar behandeling met risedronaat 5 mg per dag, snel omkeerbaar.
- Botbiopten van postmenopauzale vrouwen die 2 à 3 jaar natriumrisedronaat 5 mg per dag innamen, toonden de verwachte gematigde vermindering van de botomzetting. Bot, gevormd tijdens de behandeling met natriumrisedronaat, had een normale lamellaire structuur en was normaal gemineraliseerd. Deze gegevens, samen met de verminderde incidentie bij postmenopauzale

vrouwen met osteoporose van osteoporotische fracturen ter hoogte van de wervels, lijken aan te geven dat er geen negatief effect is op de botkwaliteit.

- Endoscopische bevindingen bij een aantal patiënten met 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 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 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 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 placebogroep. In de open label periode waarin alle patiënten risedronaat kregen (maand 12 tot en met maand 36), werden klinische botbreuken gerapporteerd door 65,3% van de patiënten die initieel in de placebogroep zaten en door 52,9% van de patiënten die initieel in de risedronaat groep zaten.

Al met al ondersteunen deze resultaten het gebruik van risedronaat bij pediatrische patiënten met osteogenesis imperfecta niet.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na een orale dosis vindt absorptie relatief snel plaats ($t_{\max} \sim 1$ uur). In het onderzochte traject (in studies met een enkele dosis tussen 2,5 en 30 mg; in studies met meervoudige doses tussen 2,5 en 5 mg dagelijks en tot 75 mg op twee opeenvolgende dagen per maand) is de absorptie onafhankelijk van de dosis. De gemiddelde biologische beschikbaarheid na inname van de tablet is 0,63% en deze neemt af wanneer natriumrisedronaat samen met voedsel wordt ingenomen. Als werd ontbeten 30 minuten of 1 uur na inname van een risedronaat tablet daalde de biologische beschikbaarheid respectievelijk met 50% en 30% vergeleken met een dosis genomen na 4 uur vasten. Het slikken van de 75 mg tablet met hard water toonde aan dat de biologische beschikbaarheid daalde met 60% in vergelijking tot zacht water. De biologische beschikbaarheid is vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

Distributie

Het gemiddelde steady-state distributievolume bij de mens bedraagt 6,3 l/kg. De 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 het bot. De renale klaring is onafhankelijk van de concentratie en er bestaat een lineair verband tussen renale en creatinineklaring. Niet-geabsorbeerd

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

microkristallijne cellulose,
crospovidon A,
magnesiumstearaat.

Filmomhulling:

hypromellose,
macrogol 400, macrogol 8000,
hydroxypropylcellulose,
watervrij colloïdale siliciumdioxide,
titaniumdioxide (E171)
rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doorzichtige PVC/aluminium blisterverpakkingen in een kartonnen doosje. De blisterverpakkingen bevatten 2, 4, 6 of 8 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 DE HANDEL BRENGEN

Actonel 75 mg: RVG 34632

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 maart 2008

Datum van de laatste verlenging: 19 juli 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 11 oktober 2024