

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Risedronaatnatrium DOC Generici wekelijks 35 mg, filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 35 mg natriumrisedronaat (als hemipentahydraat), overeenkomend met 32,5 mg risedroninezuur.

Hulpstof met bekend effect: lactose. Elke filmomhulde tablet bevat 95,8 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

filmomhulde tablet.

Oranje, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met aan de ene kant de inscriptie 'APO' en aan de andere kant de inscriptie 'RIS' met daaronder '35'.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

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

Behandeling van bewezen postmenopauzale osteoporose om het risico op heupfracturen te verminderen (zie rubriek 5.1).

Behandeling van osteoporose bij mannen met een verhoogd risico op fracturen (zie rubriek 5.1).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosering voor volwassenen is eenmaal per week één tablet van 35 mg, oraal in te nemen. De tablet dient elke week op dezelfde dag te worden ingenomen.

De absorptie van natriumrisedronaat wordt beïnvloed door voedsel. Om optimale absorptie te garanderen, dienen patiënten Risedronaatnatrium DOC Generici wekelijks 35 mg in te nemen:

- vóór het ontbijt, en wel minstens 30 minuten voor het eerste eten of drinken (met uitzondering van kraanwater) van de dag of andere geneesmiddelen.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om, indien ze een dosis vergeten, één tablet Risedronaatnatrium DOC Generici wekelijks 35 mg in te nemen op de dag dat dit wordt herinnerd. Vervolgens dienen patiënten weer hun gebruikelijke innameschema van eenmaal per week één tablet op een vaste dag aan te houden. Er mogen geen twee tabletten op dezelfde dag worden ingenomen.

De tablet moet in zijn geheel worden ingeslikt. Er mag niet op worden gezogen of gekauwd. Om te zorgen dat de tablet sneller de maag bereikt, dient Risedronaatnatrium DOC Generici wekelijks 35 mg rechtop zittend of staand te worden ingenomen, met een glas kraanwater ( $\geq 120$  ml). Patiënten mogen de eerste 30 minuten na inname van de tablet niet gaan liggen (zie rubriek 4.4).

Bij onvoldoende inname van calcium en vitamine D via de voeding dient suppletie te worden overwogen.

*Ouderen:* Aanpassing van de dosering is niet nodig, omdat de biologische beschikbaarheid, de distributie en de eliminatie bij oudere patiënten (>60 jaar) vergelijkbaar waren met die bij jongere patiënten.

Ook bij zeer oude patiënten, de postmenopauzale populatie van 75 jaar en ouder, is dit aangetoond.

*Nierinsufficiëntie:* Aanpassing van de dosering is niet nodig voor patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Gebruik van natriumrisedronaat is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min) (zie rubriek 4.3 en 5.2).

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

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

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam 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

Eten, drinken (met uitzondering van kraanwater) en geneesmiddelen die meerwaardige kationen bevatten (zoals calcium, magnesium, ijzer en aluminium) verstoren de absorptie van bisfosfonaten en mogen niet tegelijkertijd met Risedronaatnatrium DOC Generici wekelijks 35 mg worden ingenomen (zie rubriek 4.5). Om de beoogde effectiviteit te bereiken, is strikte naleving van de doseringsinstructies noodzakelijk (zie rubriek 4.2).

De werkzaamheid van bisfosfonaten bij de behandeling van osteoporose houdt verband met de aanwezigheid van een lage botmineraaldichtheid en/of een bestaande fractuur.

Hoge leeftijd of klinische risicofactoren alleen zijn onvoldoende redenen om een osteoporosebehandeling met een bisfosfonaat te starten.

Voor de effectiviteit van bisfosfonaten, waaronder natriumrisedronaat, bij zeer oude patiënten (>80 jaar) bestaat slechts beperkt bewijs (zie rubriek 5.1).

Bisfosfonaten zijn in verband gebracht met oesofagitis, gastritis, oesofageale en gastroduodenale ulceratie. Daarom is voorzichtigheid geboden:

- bij patiënten met een voorgeschiedenis van oesofagusaandoeningen die de passage door of de lediging van de oesofagus vertragen, zoals stricturen of achalasia;
- bij patiënten die niet in staat zijn minstens 30 minuten rechtop te blijven zitten of staan na inname van de tablet;
- 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).

Voorschrijvende artsen dienen hun patiënten uit te leggen waarom het belangrijk is dat ze de doseringsinstructies naleven, en te benadrukken dat ze alert moeten zijn op klachten of verschijnselen van een mogelijke oesofageale reactie. De patiënten moeten worden geïnstrueerd om tijdig medische hulp in te roepen als ze verschijnselen van oesofageale irritatie krijgen, zoals dysfagie, pijn bij slikken, retrosternale pijn of nieuwe/verergerde zuurbranden.

Hypocalciëmie dient te worden behandeld voordat de therapie met Risedronaatnatrium DOC Generici wekelijks 35 mg wordt gestart. Andere stoornissen van het bot- en mineraalmetabolisme (bijvoorbeeld parathyreoïdale disfunctie, hypovitaminose D) dienen te worden behandeld wanneer de therapie met Risedronaatnatrium DOC Generici wekelijks 35 mg wordt gestart.

Bij kankerpatiënten die behandelingsschema's volgden met daarin primair intraveneus toegediende bisfosfonaten, is osteonecrose van de kaak gemeld, terwijl dit doorgaans samenhangt met het trekken van tanden en/of een lokale infectie (met inbegrip van osteomyelitis). Veel van deze patiënten kregen tevens chemotherapie en corticosteroïden. Osteonecrose van de kaak is ook gemeld bij osteoporosepatiënten die orale bisfosfonaten kregen.

Bij patiënten met bijkomende risicofactoren (zoals kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroïden, slechte mondhygiëne) dient voorafgaand aan de behandeling met bisfosfonaten een tandheelkundig onderzoek en een passende preventieve tandheelkundige behandeling te worden overwogen.

Tijdens de behandeling met bisfosfonaten dienen deze patiënten invasieve tandheelkundige ingrepen zo mogelijk te vermijden. Een tandheelkundige operatie kan osteonecrose van de kaak verergeren bij patiënten bij wie deze aandoening tijdens de therapie met bisfosfonaten is ontstaan. Er zijn geen gegevens beschikbaar die aangeven of het staken van de behandeling met bisfosfonaten het risico op osteonecrose van de kaak vermindert voor patiënten die toch een tandheelkundige ingreep moeten ondergaan.

#### 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.

Het klinisch oordeel van de behandelend arts moet als leidraad dienen voor het behandelplan van elke patiënt, op basis van een individuele afweging van 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.

#### **Risedronaat natrium DOC Generici bevat lactose**

MA transfer + var 22+23 – Proposed var 24

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

#### **Risedronaat natrium DOC Generici bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen formeel onderzoek naar interacties uitgevoerd. Tijdens klinische onderzoeken zijn echter geen klinisch relevante interacties met andere geneesmiddelen vastgesteld.

In de fase III-onderzoeken met een dagelijkse dosering natriumrisedronaat ter behandeling van osteoporose, meldden 33% van de patiënten gelijktijdig acetylsalicylzuur te gebruiken en 45% een NSAID. In het fase III-onderzoek met een wekelijkse dosering bij postmenopauzale vrouwen gaven 57% van de patiënten aan acetylsalicylzuur te gebruiken en 40% een NSAID. Bij regelmatige gebruikers van acetylsalicylzuur of NSAID's (3 of meer dagen per week) was de incidentie van ongewenste voorvallen in het bovenste deel van de tractus digestivus vergelijkbaar in de groep met natriumrisedronaat behandelde patiënten en in de controlegroep.

Indien dit nodig wordt geacht, kan natriumrisedronaat tegelijk met oestrogensuppletie worden gebruikt (alleen voor vrouwen).

Gelijktijdige inname van geneesmiddelen die meerwaardige kationen bevatten (zoals calcium, magnesium, ijzer en aluminium) verstoort de absorptie van natriumrisedronaat (zie rubriek 4.4).

Natriumrisedronaat wordt niet systemisch gemetaboliseerd, is geen inductor van cytochroom P450-enzymen en heeft een lage eiwitbinding.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van natriumrisedronaat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. De resultaten van dieronderzoek duiden erop dat een kleine hoeveelheid natriumrisedronaat in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Natriumrisedronaat mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap en in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

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

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

Natriumrisedronaat is onderzocht in klinische fase III-onderzoeken waaraan meer dan 15.000 patiënten deelnamen. De meeste in klinische onderzoeken waargenomen bijwerkingen waren licht tot matig van ernst. Staken van de behandeling was meestal niet nodig.

De bijwerkingen die zijn gemeld in klinische fase III-onderzoeken bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose, die maximaal 36 maanden zijn behandeld met natriumrisedronaat 5 mg/dag (n=5020) of placebo (n=5048), en die worden beschouwd als mogelijk of vermoedelijk verband houdend met

MA transfer + var 22+23 – Proposed var 24

natriumrisedronaat, staan hieronder vermeld. Daarbij is gebruikgemaakt van de volgende indeling (percentage voorvallen ten opzichte van placebo staat 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% vs. 1,4%)

*Oogaandoeningen:*

Soms: iritis\*

*Maagdarmstelselaandoeningen:*

Vaak: constipatie (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%), oesofagitis (0,9% vs. 0,9%), dysfagie (0,4% vs. 0,2%), duodenitis (0,2% vs. 0,1%), oesofagusulcus (0,2% vs. 0,2%)

Zelden: glossitis ( $<0,1\%$  vs.  $0,1\%$ ), oesofagusstrictuur ( $<0,1\%$  vs.  $0,0\%$ )

*Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:*

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

*Onderzoeken:*

Zelden: afwijkende leverfunctietesten\*

\* Geen relevante voorvallen uit fase III-onderzoeken bij osteoporose; de frequentie is gebaseerd op waargenomen bijwerkingen en resultaten van laboratoriumtesten en rechallenges uit eerdere klinische onderzoeken.

In een eenjarig, dubbelblind, multicentrisch onderzoek ter vergelijking van natriumrisedronaat 5 mg dagelijks (n=480) en natriumrisedronaat 35 mg wekelijks (n=485) bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose waren de algehele veiligheids- en verdraagbaarheidsprofielen vergelijkbaar. De volgende gemelde bijwerkingen (hogere incidentie in de groep met natriumrisedronaat 35 mg dan in die met natriumrisedronaat 5 mg) werden door onderzoekers ook beschouwd als mogelijk of vermoedelijk verband houdend met het geneesmiddel: maagdarmstelselaandoeningen (1,6% vs. 1,0%) en pijn (1,2% vs. 0,8%).

In een tweejarig onderzoek bij mannen met osteoporose waren de algehele veiligheid en verdraagbaarheid vergelijkbaar in de behandel- en placebogroepen. De waargenomen bijwerkingen kwamen overeen met de bijwerkingen die eerder bij vrouwen waren gemeld.

*Resultaten van laboratoriumtesten:* Bij sommige patiënten zijn vroege, voorbijgaande, asymptomatische en lichte dalingen in de serumcalcium- en serumfosfaatpiegel waargenomen.

De volgende bijkomende bijwerkingen zijn gemeld tijdens gebruik in de postmarketingperiode (frequentie onbekend):

*Immuunsysteemaandoeningen:*

anafylactische reactie

*Oogaandoeningen:*

iritis, uveïtis

*Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:*

osteonecrose van de kaak

*Lever- en galaandoeningen:*

ernstige leveraandoeningen. In het merendeel van de gemelde gevallen werden de patiënten tevens behandeld met andere producten waarvan bekend is dat ze leveraandoeningen veroorzaken.

*Huid- en onderhuidaandoeningen:*

overgevoeligheds- en huidreacties, inclusief angio-oedeem, gegeneraliseerde uitslag, urticaria, blaarvormige huidreacties en leukocytoclastische vasculitis, waarvan sommige ernstig, zoals geïsoleerde meldingen van stevens-johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse.

Haarverlies

Sinds de introductie van het product zijn de volgende reacties gemeld (frequentie 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](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling na overdosering met natriumrisedronaat. Na aanzienlijke overdosering valt een daling van de serumcalciumspiegel te verwachten. Bij een aantal van deze patiënten kunnen ook klachten en verschijnselen van hypocalciëmie optreden.

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: bisfosfonaten, ATC-code: M05BA07.

Natriumrisedronaat is een pyridinylbisfosfonaat dat zich bindt aan hydroxyapatiet en de door osteoclasten veroorzaakte botresorptie remt. De botomzetting vermindert, terwijl de activiteit van osteoblasten en de botmineralisatie behouden blijven. In preklinische onderzoeken is aangetoond dat natriumrisedronaat een krachtige anti-osteoclastische en antiresorberende werking heeft en dat het een dosisafhankelijke toename van de botmassa en de biomechanische skeletsterkte teweegbrengt. De werking van natriumrisedronaat werd bevestigd door tijdens farmacodynamische en klinische onderzoeken de biochemische markers voor botomzetting te meten. In onderzoeken bij postmenopauzale vrouwen werden binnen 1 maand dalingen waargenomen in de biochemische markers voor botomzetting, die na 3-6 maanden maximaal waren. Na 12 maanden waren de dalingen van de biochemische markers voor botomzetting vergelijkbaar voor natriumrisedronaat 35 mg eenmaal per week en voor natriumrisedronaat 5 mg dagelijks.

In een onderzoek bij mannen met osteoporose werden dalingen in de biochemische markers van botomzetting voor het eerst na 3 maanden waargenomen en werden nog dalingen waargenomen tot aan 24 maanden.

*Behandeling van postmenopauzale osteoporose:*

Een aantal risicofactoren worden in verband gebracht met osteoporose, waaronder lage botmassa, lage botmineraaldichtheid (BMD), vroege menopauze, roken of gerookt hebben, en een familiegeschiedenis van osteoporose. Het klinische gevolg van osteoporose is het ontstaan van fracturen. Het risico op fracturen neemt toe met het aantal aanwezige risicofactoren.

In een eenjarig, dubbelblind, multicentrisch onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose is, op basis van de effecten op de gemiddelde verandering in BMD van de lumbale wervelkolom, aangetoond dat natriumrisedronaat 35 mg eenmaal per week (n=485) vergelijkbaar scoorde met natriumrisedronaat 5 mg dagelijks (n=480).

In het klinische programma met dagelijkse toediening van natriumrisedronaat, dat vroeg- en laat-postmenopauzale vrouwen met en zonder fractuur omvatte, werd het effect van natriumrisedronaat op het risico van heup- en wervelfracturen onderzocht. Er werden dagelijkse doses van 2,5 mg en 5 mg onderzocht en alle groepen, met inbegrip van de controlegroepen, kregen calcium en vitamine D (als de baselinewaarden laag waren). Het absolute en relatieve risico op nieuwe heup- en wervelfracturen werd geschat door middel van een 'time to first event'-analyse.

- In twee placebogecontroleerde onderzoeken (n=3661) werden postmenopauzale vrouwen onder de 85 jaar met wervelfracturen op baseline opgenomen. Gebruik van natriumrisedronaat 5 mg dagelijks, gedurende 3 jaar, verminderde het risico op nieuwe wervelfracturen ten opzichte van de controlegroep. Bij vrouwen met ten minste 2 wervelfracturen of ten minste 1 wervelfractuur bedroeg de afname van het relatieve risico respectievelijk 49% en 41% (de incidentie van nieuwe wervelfracturen was met natriumrisedronaat respectievelijk 18,1% en 11,3%, en met placebo 29,0% en 16,3%). Het effect van de behandeling was al aan het einde van het eerste behandelaar zichtbaar. Ook bij vrouwen die op baseline multi-pele fracturen hadden, werden voordelen aangetoond. Natriumrisedronaat 5 mg dagelijks verminderde bovendien het jaarlijkse lengteverlies in vergelijking met de controlegroep.

- In twee andere placebogecontroleerde onderzoeken werden postmenopauzale vrouwen boven de 70 jaar met of zonder wervelfracturen op baseline opgenomen. Er werden vrouwen van 70-79 jaar geïnccludeerd met een femurhals-BMD T-score  $< -3$  SD (bereik van de fabrikant;  $-2,5$  SD volgens NHANES III) en ten minste één aanvullende risicofactor. Vrouwen  $\geq 80$  jaar konden worden geïnccludeerd op basis van ten minste één niet-skeletgerelateerde risicofactor voor heupfracturen of van lage botmineraaldichtheid in de femurhals. Statistische significantie voor de effectiviteit van risedronaat versus placebo werd pas bereikt nadat de gegevens van beide behandelgroepen, 2,5 mg en 5 mg, waren samengevoegd. De onderstaande resultaten zijn uitsluitend gebaseerd op een *a posteriori*-analyse van subgroepen die zijn gedefinieerd volgens de klinische praktijk en de huidige definities van osteoporose:

- In de subgroep van patiënten met een femurhals-BMD T-score  $\leq -2,5$  SD (NHANES III) en ten minste één wervelfractuur op baseline, verminderde natriumrisedronaat, gebruikt gedurende 3 jaar, het risico op heupfracturen met 46% ten opzichte van de controlegroep (de incidentie van heupfracturen in de gecombineerde natriumrisedronaatgroepen van 2,5 en 5 mg bedroeg 3,8% tegenover 7,4% in de placebogroepen).

- De gegevens suggereren dat de bescherming bij zeer oude patiënten ( $\geq 80$  jaar) beperkter zou kunnen zijn. Dit zou het gevolg kunnen zijn van het feit dat met het stijgen der jaren het belang van niet-skeletgerelateerde factoren voor heupfracturen toeneemt.

In deze onderzoeken duiden de als secundair eindpunt geanalyseerde gegevens op een vermindering van het risico op nieuwe wervelfracturen, zowel bij patiënten met een lage femurhals-BMD zonder wervelfracturen als bij patiënten met een lage femurhals-BMD met of zonder wervelfracturen.

- Ten opzichte van de controlegroep verhoogde natriumrisedronaat 5 mg dagelijks, gebruikt gedurende 3 jaar, de BMD in de lumbale wervelkolom, femurhals, trochanter en pols, en hield het de BMD in het centrale deel van de radiusschacht op gelijk niveau.

MA transfer + var 22+23 – Proposed var 24

- In een eenjarige follow-up zonder behandeling na drie jaar behandeling met natriumrisedronaat 5 mg dagelijks, was het remmende effect van natriumrisedronaat op de botomzettingssnelheid snel omkeerbaar.
- Botbiopten van postmenopauzale vrouwen die gedurende 2 tot 3 jaar natriumrisedronaat 5 mg dagelijks hadden gebruikt, lieten een verwachte gematigde vermindering van de botomzetting zien. Bij bot dat tijdens de behandeling met natriumrisedronaat was gevormd, waren de lamellaire structuur en de mineralisatie normaal. Deze gegevens lijken er, samen met de verlaagde incidentie van osteoporosegerelateerde wervelfracturen bij vrouwen met osteoporose, op te wijzen dat er geen nadelige effecten voor de botkwaliteit zijn.

Endoscopische bevindingen bij een aantal patiënten met diverse matige tot ernstige gastro-intestinale klachten in zowel de natriumrisedronaatgroep als de controlegroep gaven in geen van beide groepen aanwijzingen voor aan de behandeling gerelateerde maag-, duodenum- of oesofagusulcera. In de natriumrisedronaatgroep werd echter soms duodenitis waargenomen.

#### *Behandeling van osteoporose bij mannen*

In een tweejarig, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 284 patiënten (natriumrisedronaat 35 mg; n=191) is de effectiviteit aangetoond van natriumrisedronaat 35 mg eenmaal per week bij mannen met osteoporose (variërend in leeftijd van 36 tot 84 jaar). Alle patiënten kregen calcium- en vitamine D-suppletie.

Stijgingen van de BMD werden al vanaf 6 maanden na aanvang van de behandeling met natriumrisedronaat waargenomen. Met natriumrisedronaat 35 mg eenmaal per week waren na 2 jaar behandeling middelmatige stijgingen van de BMD bereikt ten opzichte van placebo in de lumbale wervelkolom, de femurhals, de trochanter en de heup als geheel. In dit onderzoek werd geen effectiviteit tegen fracturen aangetoond.

Het effect van natriumrisedronaat op bot (stijging van BMD en daling van BTM) is vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

#### Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van natriumrisedronaat werd onderzocht in een 3-jarig onderzoek (een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, multicentrisch, parallelgroeponderzoek met een duur van één jaar, gevolgd door 2 jaar open-label behandeling) bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 4 tot jonger dan 16 jaar met milde tot matige osteogenesis imperfecta. In dit onderzoek ontvingen patiënten met een gewicht van 10-30 kg dagelijks risedronaat 2,5 mg en ontvingen patiënten met een gewicht van meer dan 30 kg dagelijks risedronaat 5 mg.

Na voltooiing van de éénjarige, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase, werd een statistisch significante verhoging van de BMD van de lumbale wervelkolom bij de risedronaatgroep versus placebogroep aangetoond; een hoger aantal patiënten met ten minste 1 nieuwe morfometrische wervelfractuur (geïdentificeerd door middel van een röntgenfoto) werd echter in de risedronaatgroep gevonden in vergelijking met placebo. Gedurende de eenjarige dubbelblinde periode, was het percentage patiënten dat klinische fracturen rapporteerden 30,9% in de risedronaatgroep en 49,0% in de placebogroep.

In de open-label periode waarin alle patiënten risedronaat ontvingen (maand 12 tot maand 36), werden klinische fracturen gerapporteerd door 65,3% van patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd in de placebogroep en door 52,9% van de patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd in de risedronaatgroep. Over het geheel genomen zijn de resultaten onvoldoende om het gebruik van natriumrisedronaat bij pediatrische patiënten met milde tot matige osteogenesis imperfecta te ondersteunen.

## **5.2. Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie:



MA transfer + var 22+23 – Proposed var 24

Na een orale dosis vindt absorptie relatief snel plaats ( $t_{\max} \sim 1$  uur) en is deze binnen de onderzochte therapeutische breedte onafhankelijk van de dosering (onderzoek met enkelvoudige dosis van 2,5 tot 30 mg; onderzoeken met meervoudige doses van 2,5 tot 5 mg per dag en een maximum van 50 mg per week). De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van de tablet is 0,63% en deze neemt af wanneer natriumrisedronaat samen met voedsel wordt ingenomen. De biologische beschikbaarheid was vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

#### Distributie:

Het gemiddelde distributievolume bij steady state bedraagt bij de mens 6,3 l/kg. De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 24%.

#### Biotransformatie:

Er zijn geen aanwijzingen dat natriumrisedronaat systemisch gemetaboliseerd wordt.

#### Eliminatie:

Ongeveer de helft van de geabsorbeerde dosis wordt binnen 24 uur uitgescheiden met de urine. Van een intraveneuze dosis wordt na 28 dagen 85% teruggevonden in de urine. De gemiddelde renale klaring bedraagt 105 ml/min en de gemiddelde totale klaring is 122 ml/min, waarbij het verschil waarschijnlijk toe te schrijven is aan klaring door adsorptie aan bot. De renale klaring is onafhankelijk van de concentratie en er bestaat een lineair verband tussen renale klaring en creatinineklaring. Ongeabsorbeerd natriumrisedronaat wordt onveranderd uitgescheiden met de feces. Na orale toediening vertoont de curve van de plasmaconcentratie in de tijd drie eliminatiefasen met een plasma-eliminatiehalfwaardetijd van 480 uur.

#### *Speciale patiëntengroepen*

##### Ouderen:

Aanpassing van de dosering is niet nodig.

##### Gebruikers van acetylsalicylzuur/NSAID's:

Bij regelmatige gebruikers van acetylsalicylzuur of NSAID's (3 of meer dagen per week) was de incidentie van ongewenste voorvallen in het bovenste deel van de tractus digestivus vergelijkbaar in de groep met natriumrisedronaat behandelde patiënten en in de controlegroep.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Testiculaire toxiciteit deed zich voor bij ratten en honden na blootstelling aan een dosis die geacht wordt hoger te liggen dan het niveau waaraan de mens wordt blootgesteld bij therapeutisch gebruik. Bij knaagdieren deden zich regelmatig dosisgerelateerde voorvallen van irritatie van de bovenste luchtwegen voor. Vergelijkbare effecten zijn waargenomen bij andere bisfosfonaten. Tijdens langer lopende onderzoeken werden bij knaagdieren ook effecten op de onderste luchtwegen waargenomen, hoewel het klinische belang van deze bevindingen onduidelijk is. In onderzoeken naar reproductietoxiciteit kwamen bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus veranderingen voor in de ossificatie van sternum en/of schedel van foetussen van behandelde vrouwelijke ratten. Hypocalciëmie kwam voor bij drachtige ratten, en mortaliteit bij drachtige ratten die mochten werpen. Er waren geen aanwijzingen voor teratogenese bij doseringen van 3,2 mg/kg/dag bij ratten en van 10 mg/kg/dag bij konijnen, hoewel slechts gegevens beschikbaar zijn over een klein aantal konijnen. Door het optreden van maternale toxiciteit zijn geen hogere doseringen getest. Uit onderzoeken naar genotoxiciteit en carcinogeniteit is geen speciaal risico voor mensen gebleken.

MA transfer + var 22+23 – Proposed var 24

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Tabletkern*

Lactose

Crospovidon

Magnesiumstearaat (E572)

Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij

#### *Tabletomhulsel*

Hypromellose (E464)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Macrogol

Titaandioxide (E171)

IJzeroxide geel (E172)

IJzeroxide rood (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakkingen van 4 en 12 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Doc Generici S.r.l.

Via Turati 40

20121 Milaan

Italië

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

RVG 106275

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

MA transfer + var 22+23 – Proposed var 24

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 februari 2011

Datum van laatste hernieuwing: 4 juni 2013

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 16 augustus 2023