

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Risedronaatnatrium Jubilant 5 mg filmomhulde tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

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

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 20,5 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

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

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

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

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

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

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### Dosering

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

## Speciale populaties

### *Ouderen*

Aanpassing van de dosering is niet nodig, omdat bij ouderen (> 60 jaar) de biologische beschikbaarheid, de verdeling en de eliminatie overeenkomen met deze van jongere patiënten.

### *Nierfunctiestoornis*

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast. Natriumrisedronaat mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinine klaring lager dan 30 ml/min)( zie rubriek 4.3 en 5.2).

### *Pediatrische 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 Risedronaatnatrium Jubilant wordt beïnvloed door voedsel. Om adequate absorptie te garanderen dienen patiënten Risedronaatnatrium Jubilant:

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

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

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

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

De tablet moet in zijn geheel worden doorgeslikt en mag niet worden opgezogen of gekauwd. Om het transport van de tablet naar de maag te bevorderen moet Risedronaatnatrium Jubilant rechtop zittend of staand ingenomen worden met een glas gewoon leidingwater ( $\geq 120$  ml). Nadat de tablet is ingenomen, mag de patient 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 de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Hypocalciëmie (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap en borstvoeding.

Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voedsel, drank (met uitzondering van gewoon leidingwater) en geneesmiddelen die meerwaardige kationen bevatten (zoals calcium, magnesium, ijzer en aluminium) kunnen de absorptie van bisfosfonaten verstoren en mogen niet tegelijkertijd worden ingenomen met natriumrisedronaat (zie rubriek 4.5). Het is noodzakelijk om de doseringsinstructies zorgvuldig op te volgen om de bedoelde effectiviteit te bereiken (zie rubriek 4.2).

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

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

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

- Bij patiënten met een voorgeschiedenis van oesofagusaandoeningen die de passage door de slokdarm of de lediging ervan vertragen zoals stricturen en achalasie.
- Bij patiënten die niet in staat zijn om tot tenminste 30 minuten na de inname van de tablet rechtop te kunnen blijven zitten of staan.
- Als risedronaat wordt gegeven aan patiënten met actieve of recente problemen van de oesofagus of het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal (waaronder een Barrett slokdarm).

Artsen moeten bij patiënten het belang van de doseringsinstructies uitleggen en benadrukken alert te zijn op aanwijzingen of symptomen van mogelijke oesofageale reactie.

Patiënten moeten geïnstrueerd worden om tijdig medische hulp te zoeken indien zij klachten van oesofageale irritatie zoals dysphagie, pijn bij slikken, retrosternale pijn of nieuwe/verergerde zuurbranden ontwikkelen.

Hypocalciëmie moet worden behandeld, voordat met Risedronaatnatrium Jubilant wordt gestart. Andere stoornissen van het bot- en mineraalmetabolisme (bijvoorbeeld disfunctie van de bijnierschors, hypovitaminose D) moeten worden behandeld, wanneer met Risedronaatnatrium Jubilant wordt gestart.

Osteonecrose van de kaak, algemeen geassocieerd met het trekken van tanden en/of lokale infectie (inclusief osteomyelitis) is gemeld bij kankerpatiënten met behandelingsschema's met daarin primair intraveneus toegediende bisfosfonaten. Veel van deze patiënten kregen ook chemotherapie en corticosteroïden. Osteonecrose van de kaak is ook gemeld bij osteoporosepatiënten die orale bisfosfonaten kregen.

Een tandonderzoek met geschikte preventieve tandheelkunde moet overwogen worden voor de behandeling met bisfosfonaten bij patiënten met bijkomende risicofactoren (bv. kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroïden, slechte mondhygiëne).

Tijdens de behandeling moeten deze patiënten zo mogelijk invasieve tandbehandelingen vermijden. Voor patiënten die osteonecrose van de kaak ontwikkelen tijdens de therapie met bisfosfonaten, kunnen tandheelkundige operaties de klachten verergeren. Voor patiënten waarvoor tandheelkundige operaties noodzakelijk zijn, zijn geen gegevens beschikbaar die aangeven of discontinueren van de behandeling met bisfosfonaten het risico op osteonecrose van de kaak vermindert. De klinische beoordeling door de behandelende arts dient de richtlijn te zijn voor het behandelingsplan van elke patient, 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 lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Formele interactiestudies zijn niet uitgevoerd. Tijdens de klinische studies werden echter geen klinisch relevante interacties met andere geneesmiddelen gevonden.

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

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

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

Natriumrisedronaat kan tegelijk met 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 reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentieel risico voor de mens is niet bekend. Onderzoek bij dieren heeft aangetoond dat een kleine hoeveelheid natriumrisedronaat overgaat in moedermelk. Natriumrisedronaat mag niet tijdens de zwangerschap of bij borstvoeding worden gebruikt.

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

Risedronaatnatrium Jubilant 5 mg heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

In fase III studies werd het gebruik van risedronaat bij meer dan 15.000 patiënten bestudeerd.

In de klinische proeven was de meerderheid van de bijwerkingen licht tot matig van ernst en meestal was stoppen van de behandeling niet nodig.

Bijwerkingen gerapporteerd tijdens de fase III klinische studies bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose, behandeld tot 36 maanden met risedronaat 5 mg/dag (n=5020) of placebo (n=5048), gezien als mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd aan risedronaat zijn hieronder weergegeven gebruik makend van de volgende regel (voorvallen versus placebo

worden weergegeven tussen haakjes): zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

*Zenuwstelselaandoeningen:*

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

*Oogaandoeningen:*

Soms: iritis\*

*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%), oesophagus ulcus (0,2% vs 0,2%)

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

*Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:*

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

*Onderzoeken:*

Zelden: afwijkende leverfunctietests\*

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

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

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

Frequentie zelden:

Atypische subtrochantere en femurschachtfracturen (bijwerking van bisfosfonaatklasse).

Frequentie zeer zelden:

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse).

Frequentie onbekend:

*Oogaandoeningen:*

Iritis, uveitis

*Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:*

Osteonecrose van de kaak

*Huid en onderhuidaandoeningen:*

Overgevoeligheid en huidreacties, zoals angio-oedeem, gegeneraliseerde uitslag, netelroos en huidreacties met blaasvorming, waarvan sommige 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.

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 van overdosering met natriumrisedronaat.

Na substantiële overdosering kan een daling van de serumcalciumspiegel worden verwacht. Bij sommige van deze patiënten zouden ook tekenen en symptomen van hypocalciëmie kunnen optreden.

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : Bisfosfonaten, ATC-Code: M05 BA07

Werkingsmechanisme

Natriumrisedronaat is een pyridinylbisfosfonaat dat zich bindt aan hydroxyapatiet en dat de botafbraak, veroorzaakt door osteoclasten, remt. De botomzetting vermindert terwijl de activiteit van de osteoblasten en de botmineralisatie behouden blijven.



### Farmacodynamische effecten

Tijdens het preklinisch onderzoek werd voor natriumrisedronaat een potente anti-osteoclasten en botafbraakremmende activiteit aangetoond, waarbij de botmassa en de biomechanische skeletsterkte dosisafhankelijk toenamen. De activiteit van natriumrisedronaat werd bevestigd door metingen van biochemische markers van de botomzetting tijdens de farmacodynamische en de klinische studies. Daling van de biochemische markers van de botomzetting werd waargenomen binnen 1 maand na starten van de behandeling en was na 3-6 maanden maximaal.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### ***Behandeling en preventie van postmenopauzale osteoporose:***

Een aantal risicofactoren wordt geassocieerd met postmenopauzale osteoporose zoals een lage botmassa, een lage botmineraaldensiteit (BMD), vroege menopauze, roken of hebben gerookt en een familiegeschiedenis van osteoporose. Fracturen zijn het klinische gevolg van osteoporose. Het risico op fracturen verhoogt met het aantal risicofactoren.

Het klinische programma bestudeerde het effect van natriumrisedronaat op het risico van heup- en wervelfracturen en omvatte vroeg en laat postmenopauzale vrouwen, met of zonder fracturen. Dagelijkse doses van 2.5 mg en 5 mg werden bestudeerd en alle groepen - met inbegrip van de controlegroepen - kregen calcium en vitamine D (wanneer de 'baseline' waarden laag waren). De absolute en relatieve risico's voor nieuwe wervel- en heupfracturen werden door een 'time-to-first event' analyse bepaald.

- In twee placebo-gecontroleerde studies (n = 3661) werden vrouwen onder de 85 jaar met bestaande wervelfracturen geïnccludeerd. Natriumrisedronaat 5 mg per dag, gegeven gedurende 3 jaar, verminderde het risico van nieuwe wervelfracturen vergeleken met de controlegroep. Bij vrouwen met respectievelijk ten minste twee dan wel ten minste één wervelfractuur, nam het relatieve risico af met respectievelijk 49 % en 41 % (incidentie van nieuwe wervelfracturen met natriumrisedronaat respectievelijk 18.1 % en 11.3 %, met placebo respectievelijk 29.0 % en 16.3 %). Het effect werd reeds gezien aan het einde van het eerste jaar behandelen. Voordelen werden ook aangetoond bij vrouwen met multiple fracturen bij aanvang van de behandeling. Ook verminderde natriumrisedronaat 5 mg, in vergelijking met de controlegroep, het jaarlijkse lengteverlies.
- In twee andere placebo-gecontroleerde studies werden postmenopauzale vrouwen 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 tenminste één andere risicofactor. Vrouwen ≥ 80 jaar oud konden worden geïnccludeerd op basis van een niet-skelet gerelateerde risicofactor voor heupfracturen dan wel een lage femurhals BMD. Statistische significantie voor de effectiviteit van natriumrisedronaat versus placebo werd enkel bereikt na samenvoegen van beide behandelingsgroepen, 2.5 en 5 mg.

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

- In een subgroep patiënten met femurhals BMD T score  $\leq - 2.5$  SD (NHANES III) en ten minste één bestaande wervelfractuur, verminderde natriumrisedronaat, gegeven gedurende 3 jaar, het risico van heupfracturen met 46% in vergelijking met de controlegroep (incidentie van heupfracturen met natriumrisedronaat in de gecombineerde 2.5 en 5 mg groepen 3.8%, met placebo 7.4 %).
- Gegevens suggereren dat er een meer beperkte bescherming zou zijn bij hoogbejaarden (> 80 jaar). Dit zou te wijten kunnen zijn aan het stijgende belang van niet-skelet gerelateerde factoren met toenemen van de leeftijd, bij het ontstaan van heupfracturen.

In deze studies tonen gegevens, geanalyseerd als secundair eindpunt, een vermindering aan van het risico van nieuwe wervelfracturen bij patiënten met een lage femurhals BMD zonder bestaande wervelfracturen en bij patiënten met een lage femurhals BMD met of zonder bestaande wervelfracturen.

- Natriumrisedronaat 5 mg per dag, gegeven gedurende 3 jaar, verhoogde de BMD t.o.v. de controlegroep ter hoogte van de lumbale wervelkolom, femurhals, trochanter en pols en voorkwam botverlies ter hoogte van de midschacht radius.
- Het remmend effect van natriumrisedronaat op de botomzettingssnelheid was na een jaar zonder behandeling volgend op 3 jaar behandeling met natriumrisedronaat 5 mg per dag, snel omkeerbaar.
- Natriumrisedronaat 5 mg per dag, gegeven aan postmenopauzale vrouwen die ook oestrogenen gebruiken, leidde tot een toename in de bot mineraal densiteit (BMD) enkel in de femurhals en de midschacht radius vergeleken met oestrogenen alleen.
- Botbiopten van postmenopauzale vrouwen die 2 a 3 jaar natriumrisedronaat 5 mg per dag innamen, toonden de verwachte gematigde vermindering van de botomzetting. Bot, gevormd tijdens de behandeling met natriumrisedronaat, had een normale lamellaire structuur en was normaal gemineraliseerd. Deze gegevens, samen met de verminderde incidentie bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose, van osteoporotische fracturen ter hoogte van de wervels, lijken aan te geven dat er geen negatief effect is op de botkwaliteit.
- Endoscopische bevindingen bij een aantal patiënten met matige tot ernstige maagdarmklachten, zowel in de natriumrisedronaat- als in de controlegroep, gaven geen aanwijzingen voor het ontstaan van, aan de behandeling gerelateerde maag-, duodenum of oesofaguszweren, hoewel duodenitis in zeldzame gevallen werd waargenomen in de natriumrisedronaatgroep.
- In een vergelijkende studie van postmenopauzale vrouwen met osteoporose betreffende dosering vóór het ontbijt of dosering op een ander moment van de dag, was de winst van de BMD van de lumbale wervelkolom statistisch hoger bij de dosering vóór het ontbijt.
- Natriumrisedronaat heeft bij postmenopauzale vrouwen met osteopenie een superieur effect aangetoond in vergelijking met placebo ten aanzien van het verhogen van de BMD van de lumbale wervelkolom na 12 en 24 maanden.

***Door corticosteroiden geïnduceerde osteoporose :***

Het klinische programma omvatte patiënten, die in de voorafgaande 3 maanden een

behandeling met corticosteroiden waren begonnen ( $\geq 7.5$  mg/dag prednison of equivalenten), of patiënten die al langer dan 6 maanden corticosteroiden namen.

De resultaten van deze studies toonden aan dat:

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

#### 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 boven de 30 kg wogen, dagelijks 5 mg risedronaat.

Na voltooiing van het eerste jaar van deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde 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 de 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 lichte tot matige osteogenesis imperfecta niet.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na een orale dosis vindt absorptie relatief snel plaats ( $T_{max} \sim 1$  uur). In het onderzochte traject (tussen 2,5 en 30 mg) is de absorptie onafhankelijk van de dosis. De gemiddelde biologische beschikbaarheid na inname van de tablet is 0,63 % en deze neemt af wanneer natriumrisedronaat samen met voedsel wordt ingenomen. De biologische beschikbaarheid is vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

### Distributie

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

eiwitbinding bedraagt ongeveer 24 %.

#### Biotransformatie

Er zijn geen aanwijzingen dat natriumrisedronaat systemisch wordt gemetaboliseerd.

#### Eliminatie

Ongeveer de helft van de geabsorbeerde dosis wordt binnen 24 uur via de urine uitgescheiden en 85 % van een intraveneuze dosis wordt na 28 dagen in de urine teruggevonden. De gemiddelde renale klaring is 105 ml/min en de gemiddelde totale klaring 122 ml/min. Het verschil in klaring kan waarschijnlijk worden toegeschreven als gevolg van adsorptie aan bot. De renale klaring is onafhankelijk van de concentratie en er bestaat een lineair verband tussen renale en creatinineklaring. Niet-geabsorbeerd natriumrisedronaat wordt onveranderd in de faeces uitgescheiden. Na orale toediening vertoont het concentratie-tijd profiel drie eliminatiefasen met een terminale halfwaardetijd van 480 uur.

#### Bijzondere Populaties

##### *Ouderen:*

Aanpassing van de dosering is niet nodig.

##### *Acetylsalicylzuur- en NSAID-gebruikers :*

Bij regelmatige inname van NSAIDs of acetylsalicylzuur (3 dagen of meer per week) was de incidentie van bijwerkingen ter hoogte van het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal bij patiënten behandeld met natriumrisedronaat vergelijkbaar met de incidentie bij de controlepatiënten.

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

In de toxicologische studies met natriumrisedronaat bij rat en hond, werden dosisafhankelijke toxische effecten op de lever gezien, die zich voornamelijk uitten als verhoogde enzymwaarden met histologische veranderingen in de rat. De klinische betekenis hiervan is niet bekend. Toxiciteit op de testikels werd waargenomen bij ratten en honden na blootstelling die boven de menselijke therapeutische blootstelling lag. Dosis gerelateerd voorkomen van irritatie van de bovenste luchtwegen werd regelmatig vastgesteld bij knaagdieren. Soortgelijke effecten zijn vastgesteld met andere bisfosfonaten. Effecten op de lagere luchtwegen werden ook vastgesteld bij knaagdieren na inname over een langere periode, maar de klinische betekenis van deze bevindingen is onduidelijk. In reproductie toxiciteitsstudies vertoonden foetussen van behandelde vrouwelijke ratten veranderingen in de ossificatie van het sternum en/of de schedel, bij doses die de klinische benaderden. Bij zwangere ratten kwam hypocalciëmie voor en bij de ratten die mochten werpen kwam mortaliteit voor. Er is geen bewijs van teratogenese bij 3.2 mg/kg/dag bij ratten en 10 mg/kg/dag bij konijnen, doch slechts gegevens van een beperkt aantal konijnen zijn beschikbaar. Toxiciteit bij de moeder belette het testen van hogere doses. De studies betreffende genotoxiciteit en carcinogenese wijzen niet op specifieke risico's voor de mens.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Tabletkern:* Lactose monohydrate  
Microkristallijne cellulose  
Crospovidon  
Magnesiumstearaat.

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

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

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

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities.

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

OPA-Al-PVC/aluminium blisterverpakkingen in een kartonnen doosje.  
28 tabletten.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

Jubilant Pharmaceuticals nv  
Axxes Business Park  
Guldensporenpark 22 – Blok C  
9820 Merelbeke  
België

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

RVG 106742

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 januari 2011

Datum van laatste verlenging: 16 december 2015

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 27 november 2015