

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

Actonel 5 mg filmomhulde tabletten

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

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg natriumrisedronaat (equivalent aan 4,64 mg risedroninezuur).

Hulpstof met bekend effect: Elke filmomhulde tablet bevat 156,0 mg lactose monohydraat (equivalent aan 14,2 mg lactose).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Ovale, gele, filmomhulde tablet met de inscriptie “RSN” aan de ene zijde en “5 mg” 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 corticosteroïden 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 de biologische beschikbaarheid, distributie en eliminatie bij ouderen (> 60 jaar) vergelijkbaar was met deze van jongere patiënten.

*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

De absorptie van Actonel wordt beïnvloed door voedsel. Om adequate absorptie te garanderen dienen patiënten Actonel daarom als volgt in te nemen:

- Vóór het ontbijt: tenminste 30 minuten vóór andere geneesmiddelen en het eerste eten of drinken van de dag (met uitzondering van gewoon leidingwater).

Indien inname vóór het ontbijt niet praktisch is, kan Actonel 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 Actonel op een lege maag wordt ingenomen:

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

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

De tabletten moeten in het geheel worden doorgeslikt en er mag niet op gezogen of gekauwd worden. Om het transport van de tablet naar de maag te bevorderen moet Actonel in een verticale positie ingenomen worden met een glas gewoon leidingwater ( $\geq 120$  ml). Patiënten dienen nadat de tablet is ingenomen de eerstvolgende 30 minuten niet te gaan liggen (zie rubriek 4.4).

Suppletie van 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) interfereren met de absorptie van bisfosfonaten en mogen niet tegelijkertijd worden ingenomen met Actonel (zie rubriek 4.5). Om de bedoelde effectiviteit te bereiken is strikte navolging van de doseringsinstructies noodzakelijk (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 prevalentie 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 Actonel 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 met Actonel therapie wordt gestart. Andere stoornissen van het bot- en mineraalmetabolisme (bijvoorbeeld parathyroid disfunctie, hypovitaminose D) moeten worden behandeld wanneer met Actonel 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 corticosteroiden. Osteonecrose van de kaak is ook gemeld bij osteoporosepatiënten die orale bisfosfonaten kregen.

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

Tijdens de behandeling moeten deze patiënten zo mogelijk invasieve tandbehandelingen vermijden. Voor patiënten die osteonecrose van de kaak ontwikkelen tijdens de therapie met bisfosfonaten, kunnen tandheelkundige operaties de klachten verergeren. Voor patiënten waarvoor tandheelkundige 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.

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 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.

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

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- enzym inductie en heeft een lage eiwitbinding.

#### **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 potentiële risico voor de mens is niet bekend. Onderzoek bij dieren heeft aangetoond dat een kleine hoeveelheid natriumrisedronaat wordt afgegeven tot in moedermelk.

Natriumrisedronaat mag tijdens de zwangerschap of bij borstvoeding niet 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**

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\*

*Maagdarmsstelselaandoeningen:*

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.

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

Volgende bijkomende bijwerkingen zijn gerapporteerd gedurende postmarketing gebruik (frequentie niet bekend):

*Oogaandoeningen:*

Iritis, uveïtis, orbitale ontsteking

*Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:*

Osteonecrose van de kaak

*Huid- en onderhuid aandoeningen:*

Hypersensibiliteit 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).

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 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 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 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.

##### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

Een aantal risicofactoren wordt geassocieerd met postmenopauzale osteoporose, waaronder een lage botmassa, een lage botmineraal dichtheid, vroege menopauze, roken of hebben gerookt en een familiegeschiedenis van osteoporose. Fracturen zijn het klinische gevolg van osteoporose. Het risico op fracturen wordt hoger 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). Het absolute en relatieve risico 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 geïncludeerd. Natriumrisedronaat 5 mg per dag, gegeven gedurende 3 jaar, verminderde het risico op 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 multipale fracturen bij aanvang van de behandeling. Ook verminderde natriumrisedronaat 5 mg, in vergelijking met de controlegroep, het jaarlijkse lengteverlies.

- In twee andere placebo-gecontroleerde studies werden postmenopauzale vrouwen geïncludeerd ouder dan 70 jaar met of zonder bestaande wervelfracturen. Vrouwen van 70-79 jaar werden geïncludeerd met een femurhals BMD T-score  $< -3$  SD (fabrikantennorm, 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 geïncludeerd op basis van één niet-skelet gerelateerde risicofactor voor heupfracturen dan wel een lage femurhals BMD. Statistische significantie voor de effectiviteit van natriumrisedronaat versus placebo werd enkel bereikt na samenvoegen van beide behandelingsgroepen, 2,5 en 5 mg. De volgende resultaten zijn gebaseerd op een a posteriori analyse van subgroepen gedefinieerd volgens de klinische praktijk en de huidige definities van osteoporose:
  - In een subgroep patiënten met femurhals BMD T score  $\leq -2,5$  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 ( $\geq 80$  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 ten opzichte van de controlegroep de BMD 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 BMD-toename enkel in de femurhals en de midschacht radius vergeleken met oestrogenen alleen.
- 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.
- 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 corticosteroïden 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, 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.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na een orale dosis vindt absorptie relatief snel plaats ( $t_{max} \sim 1$  uur) en is de absorptie in het onderzochte traject (tussen 2,5 en 30 mg) 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 kan waarschijnlijk worden toegeschreven aan klaring 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 NSAID's of acetylsalicylzuur (3 dagen of meer per week) was de incidentie van bijwerkingen bij patiënten die natriumrisedronaat gebruikten ter hoogte van het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal 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 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 een 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 voor en mortaliteit bij de 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 een speciaal risico voor de mens.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

<i>Tabletkern :</i>	lactosemonohydraat microkristallijne cellulose crospovidon magnesiumstearaat.
<i>Filmomhulling :</i>	geel ijzeroxide E172 hypromellose macrogol hydroxypropylcellulose watervrij colloïdale siliciumdioxide titaniumdioxide E171.

### **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**

Niet doorschijnende PVC/ aluminium doordrukstrips met elk 14 tabletten in een kartonnen doosje.  
Verpakkingen met 14, 28 (2 x 14), 84 (6 x14), 98 (7 x 14) of 10 x 14 (ziekenhuisverpakking) tabletten.  
EAVverpakking met 20 tabletten (2 geperforeerde doordrukstrips met elk 10 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  
3<sup>rd</sup> Floor, Kilmore House  
Park Lane, Spencer Dock  
Dublin 1  
D01 YE64  
Ierland

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

Actonel 5 mg: RVG 25801

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 november 2000

Datum van laatste verlenging: 13 augustus 2009

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

Laatste volledige herziening van de tekst: 24 februari 2010

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 11 oktober 2024