

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Risedronaat Sandoz 35 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 35 mg natriumrisedronaat, equivalent aan 32,5 mg risedroninezuur.

#### Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 120,0 mg lactosemonohydraat (equivalent aan 114,0 mg lactose).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ovaal, biconvex, oranje, aan één kant bedrukt met '35'.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van postmenopauzale osteoporose, om het risico op wervelfracturen te verlagen.

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

Behandeling van osteoporose bij mannen die een hoog risico lopen op fracturen (zie rubriek 5.1).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De optimale duur van behandeling met bisfosfonaten voor osteoporose is niet bekend. De noodzaak tot verdere behandeling moet periodiek bij elke patiënt apart opnieuw worden geëvalueerd op grond van de voordelen en mogelijke risico's van natriumrisedronaat, vooral na 5 jaar gebruik of langer.

#### Dosering

De aanbevolen dosering bij volwassenen is één tablet van 35 mg eenmaal per week. De tablet moet elke week op dezelfde dag worden ingenomen.

#### Wijze van toediening

De absorptie van natriumrisedronaat wordt beïnvloed door voedsel. Om een adequate absorptie te verzekeren moeten de patiënten Risedronaat Sandoz 35 mg innemen:

- voor het ontbijt: minstens 30 minuten voor het eerste voedsel, andere geneesmiddelen of drinken (andere drank dan gewoon water) van die dag.

De patiënten moeten weten dat, als een dosis wordt overgeslagen, ze één tablet Risedronaat Sandoz 35 mg moeten innemen op de dag dat ze het zich herinneren. Daarna moeten ze verder één tablet eenmaal per week innemen op de dag dat de tablet gewoonlijk wordt ingenomen. Ze mogen nooit twee tabletten op eenzelfde dag innemen.

De tablet moet in zijn geheel worden ingeslikt en de patiënt mag er niet op zuigen of op kauwen. Om de transit naar de maag te bevorderen moet Risedronaat Sandoz 35 mg in staande of zittende houding worden ingenomen met een vol glas gewoon water (> 120 ml). De eerste 30 minuten na inname van de tablet mogen de patiënten niet gaan neerliggen (zie rubriek 4.4).

Extra calcium en vitamine D moeten worden overwogen als de inname met de voeding ontoereikend is.

### Speciale populaties

#### Ouderen

De dosering hoeft niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Dat is ook aangetoond bij hoogbejaarde (75 jaar en ouder) postmenopauzale patiënten.

#### Nierinsufficiëntie

Aanpassing van de dosering is niet vereist bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Het gebruik van natriumrisedronaat is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring minder dan 30 ml/min) (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

#### Leverinsufficiëntie

Er zijn geen studies uitgevoerd om de veiligheid en de doeltreffendheid van natriumrisedronaat in deze populatie te onderzoeken. Natriumrisedronaat wordt niet door de lever gemetaboliseerd en daarom is aanpassing van de dosering waarschijnlijk niet nodig bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

#### *Pediatrische populatie*

Bij gebrek aan gegevens over de veiligheid en de doeltreffendheid wordt natriumrisedronaat niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar (zie ook rubriek 5.1).

### **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 (behalve gewoon water) en geneesmiddelen die polyvalente kationen (zoals calcium, magnesium, ijzer en aluminium) bevatten, interfereren met de absorptie van bisfosfonaten en mogen niet terzelfder tijd als natriumrisedronaat worden ingenomen (zie rubriek 4.5). Om de gewenste doeltreffendheid te verkrijgen moeten de aanbevelingen voor de dosering strikt worden nageleefd (zie rubriek 4.2)

De doeltreffendheid van bisfosfonaten bij de behandeling van osteoporose is gerelateerd aan een laag botmineraalgehalte en/of fractuur.

Hoge leeftijd en klinische risicofactoren voor fracturen zijn geen voldoende redenen om behandeling van osteoporose met een bisfosfonaat te starten.

De gegevens die de doeltreffendheid van bisfosfonaten zoals natriumrisedronaat bij hoogbejaarden (> 80 jaar) ondersteunen, zijn beperkt (zie rubriek 5.1).

Bisfosfonaten zijn in verband gebracht met oesofagitis, gastritis, slokdarmulcera en gastroduodenale ulcera. Daarom is voorzichtigheid geboden bij:

- patiënten met een voorgeschiedenis van slokdarmaandoeningen die de slokdarmtransit of -lediging vertragen, bv. strictuur of achalasia
- patiënten die na de inname van de tablet niet minstens 30 minuten kunnen blijven zitten of staan.
- als natriumrisedronaat wordt toegediend aan patiënten met actieve of recente problemen van de slokdarm of het bovenste maag-darmkanaal (met inbegrip van een bekende barrettoesofagus).

De voorschrijvende artsen moeten de patiënten uitleggen hoe belangrijk het is aandacht te besteden aan de toedieningsrichtlijnen en dat ze moeten letten op eventuele tekenen en symptomen van een mogelijke slokdarmreactie. De patiënten moeten de raad krijgen om tijdig een arts te raadplegen als ze symptomen van slokdarmirritatie ontwikkelen zoals dysfagie, pijn bij het slikken, retrosternale pijn en optreden of verergering van pyrosis.

Hypocalciëmie moet worden behandeld voor de start van een behandeling met natriumrisedronaat. Andere stoornissen van het bot- en mineraalmetabolisme (bv. disfunctie van de bijnierschlieren of hypovitaminose D) moeten worden behandeld bij de start van de behandeling met natriumrisedronaat.

#### Atypische femurfracturen

Atypische subtrochanterische fracturen en fracturen van de femurschaft werden gerapporteerd bij behandeling met bisfosfonaten, vooral bij patiënten die een langetermijnbehandeling voor osteoporose kregen. Die dwarse of korte schuine fracturen kunnen om het even waar in het dijbeen optreden, van net onder de trochanter minor tot net boven de supracondylaire welving. Die fracturen treden op na een minimaal trauma of zonder trauma en sommige patiënten vertonen pijn in de dij of de lies, vaak met tekenen van stressfractuur bij beeldvorming, weken tot maanden voor ze een volledige femurfractuur vertonen. De fracturen zijn vaak bilateraal. Daarom moet ook het andere dijbeen worden onderzocht bij patiënten die worden behandeld met bisfosfonaten en die een fractuur van het femurschaft vertonen. Ook werd een slechte heling van die fracturen gemeld. Bij patiënten bij wie een atypische femurfractuur wordt vermoed, moet worden overwogen om de behandeling met het bisfosfonaat stop te zetten na individuele evaluatie van de risico-batenverhouding.

Tijdens behandeling met bisfosfonaten moeten patiënten de raad krijgen om dij-, heup- of liespijn te melden en een patiënt die zich aanmeldt met dergelijke symptomen, moet worden onderzocht op een onvolledige femurfractuur.

#### Aseptische necrose van de kaak

Aseptische necrose van de kaak, gewoonlijk in samenhang met een tandextractie en/of een plaatselijke infectie (zoals osteomyelitis), is gerapporteerd bij kankerpatiënten die een behandeling kregen met vooral intraveneus toegediende bisfosfonaten. Veel van die patiënten kregen ook chemotherapie en corticosteroiden. Aseptische necrose van de kaak is ook gerapporteerd bij patiënten met osteoporose die orale bisfosfonaten kregen.

Voor behandeling met bisfosfonaten moet een tandonderzoek met geschikte preventieve tandzorg worden overwogen bij patiënten met concomitante risicofactoren (zoals kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroiden, slechte mondhygiëne).

Tijdens de behandeling moeten die patiënten indien mogelijk invasieve tandprocedures vermijden. Bij patiënten die een aseptische necrose van de kaak ontwikkelen terwijl ze worden behandeld met bisfosfonaten, kan tandheelkunde de aandoening verergeren. Het is niet bekend of stopzetting van een behandeling met bisfosfonaten bij patiënten die tandheelkunde moeten ondergaan, het risico op aseptische necrose van de kaak verlaagt.

De behandelend arts moet klinisch beslissen over het behandelingsschema op grond van een evaluatie van de baten en de risico's voor elke patiënt afzonderlijk.

#### Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang

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.

#### Residronaat Sandoz bevat lactose en natrium

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

Dit middel 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**

Er zijn geen formele interactiestudies uitgevoerd, maar in klinische studies zijn geen klinisch relevante interacties met andere geneesmiddelen vastgesteld. In de fase III-studies bij osteoporose waarin natriumresidronaat dagelijks werd toegediend, werd het gebruik van acetylsalicylzuur of NSAID's gerapporteerd door respectievelijk 33% en 45% van de patiënten.

In de fase III-studie waarin natriumresidronaat eenmaal per week werd toegediend aan postmenopauzale vrouwen, werd het gebruik van acetylsalicylzuur of NSAID's gerapporteerd door respectievelijk 57% en 40% van de patiënten. Bij vrouwen die regelmatig acetylsalicylzuur of NSAID's gebruikten (3 of meer dagen per week), was de incidentie van hoge gastro-intestinale bijwerkingen vergelijkbaar bij de patiënten die met natriumresidronaat werden behandeld, en de controlepatiënten.

Indien gewenst kan natriumresidronaat samen met oestrogensupplementen worden gebruikt (alleen bij vrouwen).

Concomitante inname van geneesmiddelen die polyvalente kationen bevatten (bv. calcium, magnesium, ijzer en aluminium), zal de absorptie van natriumresidronaat verstoren (zie rubriek 4.4).

Natriumresidronaat wordt niet systemisch gemetaboliseerd, induceert geen cytochroom P450-enzymen en vertoont een lage eiwitbinding.

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

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van natriumresidronaat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is niet bekend. In dierproeven is aangetoond dat een kleine hoeveelheid natriumresidronaat overgaat in de moedermelk.

Natriumresidronaat mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap of door vrouwen die borstvoeding geven.

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

Natriumresidronaat heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

Natriumresidronaat is in klinische fase III-studies onderzocht bij meer dan 15.000 patiënten. De meeste bijwerkingen die in klinische studies werden waargenomen, waren licht tot matig en noopten gewoonlijk niet tot stopzetting van de behandeling.

Bijwerkingen die werden gerapporteerd in klinische fase III-studies bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose die tot 36 maanden werden behandeld met natriumresidronaat 5 mg/dag (n = 5.020) of een placebo (n = 5.048), en die mogelijk of waarschijnlijk toe te schrijven waren aan natriumresidronaat, worden

hieronder opgesomd volgens de volgende conventie (de incidentie versus placebo wordt tussen haakjes weergegeven):

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

#### 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%), 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%), oesofagitis (0,9% vs. 0,9%), dysfagie (0,4% vs. 0,2%), duodenitis (0,2% vs. 0,1%), slokdarmulcus (0,2% vs. 0,2%)

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

#### Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

*Vaak*: pijn in het skeletspierstelsel (2,1% vs. 1,9%)

#### Onderzoeken

*Zelden*: abnormale leverfunctietests\*

#### Laboratoriumbevindingen

Bij sommige patiënten werd een voorbijgaande, asymptomatische en lichte daling van de serumconcentraties van calcium en fosfaat waargenomen.

\* Geen relevante incidenties in fase III-studie bij osteoporose; frequentie gebaseerd op bijwerkingen/onderzoeken/bevindingen bij een nieuwe toediening in vroegere klinische studies.

In een dubbelblinde, multicentrische studie van één jaar waarin natriumrisedronaat 5 mg per dag ( $n = 480$ ) werd vergeleken met natriumrisedronaat 35 mg eenmaal per week ( $n = 485$ ) bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose, waren de veiligheid en het tolerantieprofiel vergelijkbaar. De volgende bijkomende bijwerkingen, die volgens de onderzoekers mogelijk of waarschijnlijk te wijten waren aan de medicatie, werden gerapporteerd (incidentie hoger met risedronaat 35 mg dan met natriumrisedronaat 5 mg): gastro-intestinale stoornissen (1,6% vs. 1,0%) en pijn (1,2% vs. 0,8%).

In een studie van 2 jaar bij mannen met osteoporose waren de veiligheid en de tolerantie al bij al vergelijkbaar in de behandelingsgroep en de placebogroep. De bijwerkingen waren consistent met wat eerder bij vrouwen is beschreven.

De volgende bijkomende bijwerkingen zijn gerapporteerd tijdens het postmarketinggebruik (frequentie niet bekend):

#### Immuunsysteemaandoeningen

Anafylactische reactie

#### Oogaandoeningen

Iritis, uveïtis, orbitale ontsteking

#### Lever- en galaandoeningen

Ernstige leveraandoeningen. In de meeste gemelde gevallen werden de patiënten ook behandeld met andere producten waarvan bekend is dat ze leveraandoeningen veroorzaken.

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

- Overgevoeligheds- en huidreacties waaronder angio-oedeem, algemene uitslag, urticaria en bulleuze huidreacties, soms ernstig met inbegrip van geïsoleerde rapporten van het Stevens-johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse en leukocytoclastische vasculitis
- Haaruitval

#### Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Aseptische necrose van de kaak

Tijdens de postmarketingervaring werden de volgende bijwerkingen gemeld:

- Atypische subtrochanterische fracturen of fracturen van de femurschaft (bijwerking van de klasse van de bisfosfonaten) (frequentie zelden)
- Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse, frequentie zeer zelden)

#### 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, [www.fagg.be](http://www.fagg.be), Afdeling Vigilantie: Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## **4.9 Overdosering**

Er is geen specifieke informatie over de behandeling van overdosering met natriumrisedronaat.

Na een grote overdosering mag een daling van het serumcalcium worden verwacht. Bij sommige van deze patiënten kunnen ook tekenen en symptomen van hypocalciëmie optreden.

Melk of antacida die magnesium, calcium of aluminium bevatten, moeten worden gegeven om natriumrisedronaat te binden en om de absorptie van natriumrisedronaat te verlagen. Bij een grote overdosering kan een maagspoeling worden overwogen om niet-geabsorbeerd natriumrisedronaat te verwijderen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: bisfosfonaten

ATC-code: M05B A07

#### Werkingsmechanisme

Natriumrisedronaat is een pyridinylbisfosfonaat dat zich bindt aan hydroxyapatiet in het bot en de botresorptie door osteoclasten remt. De botturnover vermindert, terwijl de activiteit van de osteoblasten en de botmineralisatie behouden blijven.

#### Pharmacodynamische effecten

In preklinische studies is aangetoond dat natriumrisedronaat een sterke osteoclast- en resorptieremmende activiteit heeft en de botmassa en de biomechanische sterkte van het skelet op een dosisafhankelijke wijze verhoogt. De activiteit van natriumrisedronaat is bevestigd door meting van de biochemische merkers van botturnover in farmacodynamische en klinische studies. In studies bij postmenopauzale vrouwen werd

binnen 1 maand een daling van de biochemische merkers van botturnover waargenomen en de daling was maximaal na 3-6 maanden.

Na 12 maanden waren de biochemische merkers van botturnover even sterk gedaald met natriumrisedronaat 35 mg eenmaal per week als met natriumrisedronaat 5 mg per dag.

In een studie bij mannen met osteoporose werd een daling van de biochemische merkers van de botturnover waargenomen bij de eerste evaluatie na 3 maanden en die daling bleef gehandhaafd na 24 maanden.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### Behandeling van postmenopauzale osteoporose

Risicofactoren van postmenopauzale osteoporose zijn een lage botmassa, een lage botdichtheid, vroege menopauze, een voorgeschiedenis van roken en familiale antecedenten van osteoporose. Het klinische gevolg van osteoporose is het optreden van fractures. Het risico op fractures stijgt met het aantal risicofactoren.

In een dubbelblinde, multicentrische studie van één jaar bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose veranderde de gemiddelde BMD van de lumbale wervelkolom in dezelfde mate met natriumrisedronaat 35 mg eenmaal per week (n = 485) als met natriumrisedronaat 5 mg per dag (n = 480).

In het klinische programma met natriumrisedronaat eenmaal per dag is het effect van natriumrisedronaat onderzocht op het risico op heup- en wervelfracturen. Deze studies werden uitgevoerd bij vroeg of laat postmenopauzale vrouwen met en zonder fractures. Dagdoseringen van 2,5 mg en 5 mg werden onderzocht en alle groepen, ook de controlegroepen, kregen calcium en vitamine D (als de initiële spiegels laag waren). Het absolute en het relatieve risico op nieuwe wervel- en heupfracturen werd geraamd door analyse van de tijd tot het eerste evenement.

- Er werden twee placebogecontroleerde studies (n = 3.661) uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen jonger dan 85 jaar met wervelfracturen. Toediening van natriumrisedronaat 5 mg per dag gedurende 3 jaar verlaagde het risico op nieuwe wervelfracturen in vergelijking met de controlegroep. Bij vrouwen met minstens 2 wervelfracturen of minstens 1 wervelfractuur daalde het relatieve risico met respectievelijk 49% en 41% (incidentie van nieuwe wervelfracturen met natriumrisedronaat respectievelijk 18,1% en 11,3% en met de placebo 29,0% en 16,3%). Al op het einde van het eerste jaar van behandeling kon een effect van de behandeling worden gezien. Er werden ook gunstige effecten waargenomen bij vrouwen die in het begin van de studie al multi-pele fractures vertoonden. Natriumrisedronaat 5 mg per dag verminderde ook de jaarlijkse inkrimping van de lichaamslengte in vergelijking met de controlegroep.
- Er werden nog twee andere placebogecontroleerde studies uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen ouder dan 70 jaar met of zonder wervelfracturen bij het begin van de studie. De studies werden uitgevoerd bij vrouwen van 70-79 jaar met een T-score van de BMD van de femurhals < -3 SD (spreiding van de fabrikant, d.w.z. -2,5 SD volgens NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*)) en nog minstens één andere risicofactor en bij vrouwen > 80 jaar met minstens één niet met het skelet samenhangende risicofactor van heupfractuur of een lage botdichtheid van de femurhals. Statistische significantie van de doeltreffendheid van natriumrisedronaat versus placebo werd enkel bereikt als de twee behandelingsgroepen 2,5 mg en 5 mg werden samengevoegd. De volgende resultaten zijn alleen gebaseerd op een a posteriori analyse van subgroepen gedefinieerd door de klinische praktijk en de huidige definities van osteoporose:
  - in de subgroep van patiënten met een T-score van de BMD van de femurhals < -2,5 SD (NHANES III) en minstens één wervelfractuur in het begin van de studie daalde het risico op heupfracturen door toediening van natriumrisedronaat gedurende 3 jaar met 46% in vergelijking met de controlegroep (incidentie van heupfracturen in de samengevoegde natriumrisedronaatgroepen van 2,5 en 5 mg 3,8%, placebo 7.4%);
  - Er zijn aanwijzingen dat de bescherming minder uitgesproken is bij hoogbejaarden (> 80 jaar). Dat is mogelijk toe te schrijven aan het feit dat het belang van niet-skeletale risicofactoren voor een heupfractuur toeneemt met de leeftijd.

In deze studies wees een analyse van de secundaire eindpunten op een daling van het risico op nieuwe wervelfracturen bij patiënten met een lage botdichtheid van de femurhals zonder wervelfractuur en bij patiënten met een lage botdichtheid van de femurhals met of zonder wervelfractuur.

- Door toediening van natriumrisedronaat 5 mg per dag gedurende 3 jaar steeg de botdichtheid (BMD) van de lumbale wervelkolom, de femurhals, de trochanter en de pols in vergelijking met de controlegroep en bleef de botdichtheid in het midden van de radiusschacht behouden.
- In een follow-upstudie van één jaar zonder behandeling na drie jaar behandeling met natriumrisedronaat 5 mg per dag verdween het onderdrukkende effect van natriumrisedronaat op de botturnover snel.
- Botbiopsiemonsters van postmenopauzale vrouwen die gedurende 2 tot 3 jaar werden behandeld met natriumrisedronaat 5 mg per dag, toonden een verwachte matige daling van de botturnover. Het bot dat tijdens behandeling met natriumrisedronaat was gevormd, vertoonde een normale lamellaire structuur en botmineralisatie. Deze gegevens en de lagere incidentie van aan osteoporose gerelateerde fracturen van de wervels bij vrouwen met osteoporose lijken erop te wijzen dat risedronaat geen schadelijk effect heeft op de kwaliteit van het bot.
- Endoscopische bevindingen bij een aantal patiënten met een aantal matige tot ernstige gastro-intestinale klachten zowel in de natriumrisedronaatgroep als in de controlegroep wezen niet op maag-, duodenum- of slokdarmulcera als gevolg van de behandeling in een van beide groepen, hoewel duodenitis soms werd gezien in de natriumrisedronaatgroep.

#### Behandeling van osteoporose bij mannen

Natriumrisedronaat 35 mg eenmaal per week was doeltreffend bij mannen met osteoporose (leeftijd 36 tot 84 jaar) in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 2 jaar bij 284 patiënten (natriumrisedronaat 35 mg, n = 191). Alle patiënten kregen calcium- en vitamine D-supplementen.

Een stijging van de BMD werd al waargenomen 6 maanden na de start van de behandeling met natriumrisedronaat. Met natriumrisedronaat 35 mg eenmaal per week steeg de gemiddelde BMD van de lumbale wervels, de femurhals, de trochanter en de hele heup na 2 jaar behandeling in vergelijking met de placebo. In deze studie werd geen daling van de incidentie van fracturen aangetoond.

Het effect van natriumrisedronaat op het bot (stijging van de BMD en daling van de merkers van botturnover) is vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

#### Pediatrische populatie

De veiligheid en de werkzaamheid van natriumrisedronaat werden onderzocht in een studie van 3 jaar (een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrische, studie met parallelle groepen van één jaar met vervolgens 2 jaar open behandeling) bij pediatrie patiënten in de leeftijd van 4 tot minder dan 16 jaar met een lichte tot matige osteogenesis imperfecta. In die studie kregen patiënten die 10-30 kg wogen, risedronaat 2,5 mg per dag; patiënten die meer dan 30 kg wogen, kregen risedronaat 5 mg per dag. Na beëindiging van de gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase van één jaar werd een statistisch significante stijging van de BMD van de lumbale wervelkolom aangetoond in de risedronaatgroep in vergelijking met de placebogroep. Het aantal patiënten met minstens 1 nieuwe morfometrische (vastgesteld bij röntgenonderzoek) wervelfractuur was echter hoger in de risedronaatgroep dan in de placebogroep. Tijdens de dubbelblinde periode van één jaar was het percentage patiënten met klinische fracturen 30,9% in de risedronaatgroep en 49,0% in de placebogroep.

Tijdens de open periode, waarin alle patiënten risedronaat kregen (maand 12 tot maand 36), werden klinische fracturen gerapporteerd bij 65,3% van de patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd naar de placebogroep, en bij 52,9% van de patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd naar de risedronaatgroep. De resultaten ondersteunen het gebruik van natriumrisedronaat bij pediatrie patiënten met lichte tot matige osteogenesis imperfecta niet.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

De absorptie na een orale dosis verloopt vrij snel ( $t_{max}$  ~1 uur) en hangt niet af van de dosis binnen de onderzochte doseringsvork (studie met toediening van één dosis van 2,5 tot 30 mg, studies met herhaalde

toediening van 2,5 tot 5 mg per dag en tot 50 mg eenmaal per week). De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van de tablet is 0,63% en daalt als natriumrisedronaat samen met voedsel wordt ingenomen. De biologische beschikbaarheid is vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

#### Distributie

Het gemiddelde distributievolume in evenwichtstoestand is 6,3 l/kg bij de mens. De plasma-eiwitbinding is ongeveer 24%.

#### Metabolisme

Er zijn geen aanwijzingen van systemische metabolisatie van natriumrisedronaat.

#### Eliminatie

Ongeveer de helft van de geabsorbeerde dosis wordt binnen 24 uur in de urine uitgescheiden en 85% van een intraveneuze dosis is na 28 dagen in de urine aangetroffen. De gemiddelde renale klaring is 105 ml/min en de gemiddelde totale klaring is 122 ml/min. Het verschil is waarschijnlijk toe te schrijven aan klaring door adsorptie in het bot. De renale klaring is niet concentratieafhankelijk en er bestaat een lineair verband tussen de renale klaring en de creatinineklaring. Niet-geabsorbeerd natriumrisedronaat wordt in onveranderde vorm in de feces uitgescheiden. Na orale toediening vertoont de curve van de concentratie in de tijd drie eliminatiefasen met een terminale halfwaardetijd van 480 uur.

#### Speciale populaties

##### *Ouderen*

De dosering hoeft niet te worden aangepast. De biologische beschikbaarheid, de distributie en de eliminatie waren vergelijkbaar bij oudere (> 60 jaar) en jongere proefpersonen.

##### *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met een creatinineklaring van ongeveer 30 ml/min was de renale klaring van risedronaat ongeveer 70% lager dan bij mensen met een normale nierfunctie.

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

Bij patiënten die regelmatig acetylsalicylzuur of NSAID's gebruikten (3 of meer dagen per week), was de incidentie van hoge gastro-intestinale bijwerkingen bij de patiënten die met natriumrisedronaat werden behandeld, vergelijkbaar met die bij de controlepatiënten (zie rubriek 4.5).

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

In toxicologische studies bij ratten en honden werden dosisafhankelijke toxische effecten op de lever waargenomen, vooral in de vorm van een stijging van de enzymen met histologische veranderingen bij ratten. De klinische relevantie van deze waarnemingen is niet bekend. Toxische effecten op de teelballen zijn waargenomen bij ratten en honden bij toediening van doses die hoger waren dan de therapeutische blootstelling bij mensen. Bij knaagdieren werden vaak dosisgebonden tekenen van irritatie van de bovenste luchtwegen waargenomen. Soortgelijke effecten zijn gezien met andere bisfosfonaten. In langere studies bij knaagdieren werden ook effecten op de onderste luchtwegen waargenomen, maar het klinische belang van deze waarnemingen is niet duidelijk. In reproductietoxiciteitsstudies werden bij een blootstelling dicht bij de klinische blootstelling veranderingen van de ossificatie waargenomen in het borstbeen en/of de schedel van foetussen van behandelde ratten en hypocalciëmie en sterfte bij zwangere wijfjesdieren die mochten baren. Er waren geen aanwijzingen van teratogeniciteit bij toediening van 3,2 mg/kg/dag bij ratten en 10 mg/kg/dag bij konijnen, hoewel er maar gegevens zijn over een klein aantal konijnen. Toxiciteit voor de moederdieren verhinderde het testen van hogere doses. In genotoxiciteits- en carcinogeniciteitsstudies werd geen specifiek risico voor de mens waargenomen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern van de tablet

Crospovidon  
Lactosemonohydraat  
Magnesiumstearaat  
Microkristallijne cellulose

#### Filmomhulling

Hypromellose  
Macrogol 400  
Titaandioxide (E 171)  
Geel ijzeroxide (E 172)  
Rood ijzeroxide (E 172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

Houdbaarheid na eerste opening:

Flessen: 6 maanden

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in Alu/PVC blisters, of zijn verpakt in een HDPE-fles met HDPE –dop en ingevoegd in een doos.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakking: 1, 2, 4, 10, 12, 16, 28, 84 filmomhulde tabletten

Fles: 1, 2, 4, 10, 12, 16, 28, 84 filmomhulde tabletten

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

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

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**

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Blisterverpakking: BE376607

Fles: BE376616

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 augustus 2010

Datum van laatste verlenging: 18 augustus 2013

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

Datum van herziening van de tekst: 02/2026

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2026