

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alendroninezuur Bluefish 70 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 70 mg alendroninezuur, overeenkomend met 91,37 mg natriumalendronaat trihydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Ovale witte vlakke tabletten, met afmetingen van 14 x 8 mm en met "70" aangegeven op één zijde.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van postmenopauzale osteoporose. Alendroninezuur Bluefish 70 mg tabletten vermindert het risico van vertebrale- en heupfracturen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosering is één tablet van 70 mg eenmaal per week.

*Voor een goede absorptie van alendronaat:*

moet Alendroninezuur Bluefish 70 mg tabletten met alleen leidingwater worden ingenomen, tenminste 30 minuten voor het eerste eten of drinken of de eerste geneesmiddelen van die dag. Andere dranken (ook mineraalwater), voedsel en bepaalde geneesmiddelen kunnen de absorptie van alendronaat verminderen (zie rubriek 4.5).

*Om ervoor te zorgen dat de tablet in de maag terechtkomt en de kans op lokale en oesofageale irritaties/bijwerkingen te verminderen (zie rubriek 4.4):*

- mag Alendroninezuur Bluefish 70 mg tabletten alleen direct na het opstaan worden ingenomen met een vol glas leidingwater (niet minder dan 200 ml).
- dienen patiënten niet op de tablet te kauwen of de tablet in hun mond op te laten lossen wegens de kans op orofaryngeale ulceratie.
- mogen patiënten niet gaan liggen totdat zij gegeten hebben, wat minimaal 30 minuten na inname van de tablet plaats mag vinden.
- mogen patiënten voor ten minste 30 minuten na inname van Alendroninezuur Bluefish 70 tabletten niet gaan liggen.
- dient Alendroninezuur Bluefish 70 tabletten niet voor het slapen gaan of voor het opstaan ingenomen te worden.

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

Patiënten moeten calcium- en vitamine D-suppletie krijgen als de inname met de voeding onvoldoende is (zie rubriek 4.4).

*Gebruik bij ouderen:* In klinische studies was er geen met de leeftijd samenhangend verschil in de werkzaamheid of het veiligheidsprofiel van alendronaat. Daarom hoeft de dosering bij ouderen niet te worden aangepast.

*Gebruik bij nierfunctiestoornis:* Bij patiënten met een GFR meer dan 35 ml/min hoeft de dosering niet te worden aangepast. Alendroninezuur Bluefish 70 mg tabletten wordt niet aanbevolen voor patiënten met een nierfunctiestoornis waarbij de GFR minder is dan 35 ml/min, omdat hier onvoldoende ervaring mee is.

*Gebruik bij kinderen (onder 18 jaar):* Alendroninezuur is bij een klein aantal patiënten onder de 18 jaar met *osteogenesis imperfecta* onderzocht. Er zijn onvoldoende resultaten om gebruik bij kinderen te ondersteunen.

Alendroninezuur Bluefish 70 mg tabletten is niet onderzocht voor de behandeling van door glucocorticoïden veroorzaakte osteoporose.

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor natriumalendronaat of voor een van de hulpstoffen.
- Afwijkingen aan de oesofagus en andere factoren die de lediging van de oesofagus kunnen vertragen zoals strictuur of achalasia.
- Niet minstens 30 minuten kunnen staan of rechtop zitten.
- Hypocalciëmie
- Zie ook rubriek 4.4.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Alendronaat kan plaatselijke irritatie aan de mucosa van het bovenste deel van het maagdarmkanaal veroorzaken. Omdat er een kans is dat de onderliggende ziekte wordt verergerd, moet voorzichtigheid worden betracht als alendronaat wordt gegeven aan patiënten met een actieve aandoening van het bovenste deel van het maagdarmkanaal, zoals dysfagie, aandoening van de oesofagus, gastritis, duodenitis, ulcera of met een recente voorgeschiedenis (in het afgelopen jaar) van een ernstige gastro-intestinale aandoening zoals ulcus pepticum, of actieve gastro-intestinale bloeding, of chirurgie aan het bovenste deel van het spijsverteringskanaal anders dan pyloroplastiek (zie rubriek 4.3).

Bijwerkingen aan de oesofagus, zoals oesofagitis, oesofagusulcera en oesofaguserosies, in zeldzame gevallen gevolgd door oesofagusstrictuur, zijn gemeld bij met alendronaat behandelde patiënten. Enkele van deze gevallen waren ernstig en maakten opname in het ziekenhuis noodzakelijk. Daarom moeten artsen alert zijn op enige signalen of symptomen die kunnen wijzen op een mogelijke reactie aan de oesofagus; patiënten moeten de instructie krijgen om op te houden met het gebruik van alendronaat en zich onder medische behandeling te stellen als zij symptomen van oesofageale irritatie krijgen, zoals dysfagie, pijn bij het slikken of retrosternale pijn, nieuw of verergerd zuurbranden.

De kans op ernstige oesofageale bijwerkingen blijkt groter te zijn bij patiënten die alendronaat niet juist innemen en/of die alendronaat blijven gebruiken nadat zich symptomen hebben aangediend die op oesofageale irritatie wijzen. Het is heel belangrijk dat de patiënt volledige toedieningsinstructies krijgt en dat deze die ook begrijpt (zie rubriek 4.2). Patiënten moeten geïnformeerd worden dat bij het niet opvolgen van deze instructies de kans op oesofageale problemen kan toenemen.

Bij patiënten met een Barrett slokdarm dient de voorschrijvend arts de voordelen tegen de mogelijke risico's van alendroninezuur voor de individuele patiënt af te wegen.

#### 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

Hoewel er in grootschalig klinisch onderzoek geen verhoogd risico is geconstateerd, zijn (sinds de introductie van het geneesmiddel) zelden meldingen van ulcera ventriculi en ulcera duodeni ontvangen, in sommige gevallen ernstig en met complicaties. Een causaal verband kan niet worden uitgesloten.

Osteonecrose van de kaak, meestal in samenhang met tandextractie en/of plaatselijke infectie (waaronder osteomyelitis) is gemeld bij kankerpatiënten die een behandeling kregen met daarbij overwegend intraveneus toegediende bisfosfonaten. Veel van deze patiënten kregen ook chemotherapie en corticosteroïden. Osteonecrose van de kaak is ook gemeld bij patiënten met osteoporose die orale bisfosfonaten kregen.

Bij patiënten met gelijktijdig bestaande risicofactoren (bijv. kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroïden, slechte mondhygiëne, periodontale aandoening) moet voor behandeling met bisfosfonaten een tandheelkundig onderzoek met passende preventieve tandheelkundige maatregelen worden overwogen.

Tijdens behandeling moeten invasieve tandheelkundige ingrepen bij deze patiënten zo mogelijk worden vermeden. Bij patiënten die tijdens therapie met een bisfosfonaat osteonecrose van de kaak krijgen, kan tandheelkundige chirurgie de aandoening verergeren. Voor patiënten die een tandheelkundige ingreep moeten ondergaan zijn er geen gegevens waaruit blijkt of stopzetting van behandeling met een bisfosfonaat het risico op osteonecrose van de kaak vermindert.

De behandelende arts moet zich bij de behandeling van elke patiënt door zijn klinisch oordeel laten leiden op basis van de individuele voor- en nadelen voor de patiënt.

Bot-, gewrichts- en/of spierpijn is gemeld bij patiënten die bisfosfonaten gebruiken. Sinds de introductie van het geneesmiddel zijn deze verschijnselen zelden ernstig en/of invaliderend geweest (zie rubriek 4.8). De tijd tot het intreden van de verschijnselen varieerde van een dag tot enkele maanden na begin van de behandeling. Bij de meeste patiënten verdwenen de verschijnselen na stopzetting van de behandeling. Bij een subgroep kwamen bij een herhaalde blootstelling aan hetzelfde geneesmiddel of een ander bisfosfonaat de verschijnselen terug.

Patiënten moeten de instructie krijgen dat als zij een dosis Alendroninezuur Bluefish 70 mg tabletten overslaan zij de ochtend, nadat zij zich het herinneren, een tablet moeten innemen. Ze moeten niet twee tabletten op de zelfde dag innemen, maar op de gekozen dag het oorspronkelijke behandelingschema van 1 tablet per week hervatten.

Alendroninezuur Bluefish 70 mg tabletten wordt niet aanbevolen voor patiënten met een nierfunctiestoornis waarbij de GFR minder is dan 35 ml/min (zie rubriek 4.2).

Andere oorzaken van osteoporose dan oestrogeendeficiëntie en ouder worden, moeten in overweging worden genomen.

Hypocalciëmie moet eerst gecorrigeerd worden voordat therapie met alendronaat wordt ingesteld (zie rubriek 4.3). Ook andere aandoeningen die het mineraalmetabolisme beïnvloeden (zoals vitamine D-deficiëntie en hypoparathyroïdie) moeten eerst adequaat worden behandeld. Bij patiënten met deze aandoeningen moeten het serumcalcium en verschijnselen van hypocalciëmie gedurende therapie met Alendroninezuur Bluefish 70 mg tabletten gecontroleerd worden.

Omdat alendronaat het botmineraalgehalte verhoogt, kunnen verlagingen van het serumcalcium en -fosfaat optreden. Deze zijn gewoonlijk gering en asymptomatisch. Er is echter melding gemaakt van symptomatische hypocalciëmie, die in enkele gevallen ernstig was en meestal voorkwam bij patiënten met predisponerende aandoeningen (bijv. hypoparathyreïdie, vitamine D-deficiëntie en calciummalabsorptie). Vooral patiënten die glucocorticoiden krijgen, moeten erop toezien dat zij voldoende calcium en vitamine D binnenkrijgen.

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

Wanneer voedsel en drank (incl. mineraalwater), calciumsupplementen, antacida en sommige orale geneesmiddelen tegelijkertijd worden ingenomen is het waarschijnlijk dat deze de absorptie van alendronaat beïnvloeden. Daarom moeten patiënten die Alendroninezuur Bluefish 70 mg tabletten hebben ingenomen minstens 30 minuten wachten voordat zij een ander oraal geneesmiddel innemen (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.2).

Andere klinisch belangrijke geneesmiddelinteracties worden niet verwacht.

In de klinische studies ontving een aantal patiënten naast alendronaat ook oestrogenen (intravaginaal, transdermaal of oraal). Er werden geen bijwerkingen waargenomen die aan het gelijktijdige gebruik konden worden toegeschreven.

Hoewel er geen specifieke interactiestudies zijn verricht, werd in klinisch onderzoek alendronaat gelijktijdig met een breed scala van veel voorgeschreven geneesmiddelen gebruikt zonder aanwijzingen voor klinisch ongunstige interacties.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

##### *Zwangerschap*

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van alendronaat bij zwangere vrouwen. In onderzoek bij dieren zijn bij hoge doseringen effecten waargenomen op foetale botvorming. Alendronaat, toegediend aan drachtige ratten, veroorzaakte dystokie die samenhang met hypocalciëmie (zie rubriek 5.3). Gezien de indicatie moet alendronaat niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

##### *Borstvoeding*

Het is onbekend of alendronaat bij mensen in de moedermelk wordt uitgescheiden. Gezien de indicatie moet alendronaat niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

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

Alendroninezuur Bluefish 70 mg tabletten heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

In een eenjarig onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose kwam het algehele veiligheidsprofiel van FOSAMAX 70 mg/week (n=519) overeen met dat van alendronaat 10 mg/dag (n=370).

In twee driejarige studies die nagenoeg identiek waren opgezet, kwamen de algehele veiligheidsprofielen van alendronaat 10 mg/dag en placebo bij postmenopauzale vrouwen (alendronaat 10 mg: n=196, placebo: n=397) overeen.

Bijwerkingen die door de onderzoekers werden geacht als mogelijk, waarschijnlijk of beslist met het geneesmiddel samen te hangen, worden hieronder getoond als zij in een van de behandelingsgroepen in de eenjarige studie vaker optraden dan  $\geq 1\%$ , of in de driejarige studies optraden bij  $\geq 1\%$  van de patiënten die werden behandeld met alendronaat 10 mg/dag en met een hogere incidentie dan bij patiënten die placebo kregen, voorkwamen:

	Eenjarige studie		Driejarige studies	
	FOSAMAX 70 mg/week (n = 519) %	alendronaat 10 mg/dag (n = 370) %	alendronaat 10 mg/dag (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
<i>Gastro-intestinaal</i>				
Buikpijn	3,7	3,0	6,6	4,8
Dyspepsie	2,7	2,2	3,6	3,5
Zure reflux	1,9	2,4	2,0	4,3
Misselijkheid	1,9	2,4	3,6	4,0
Opgezetten buik	1,0	1,4	1,0	0,8
Constipatie	0,8	1,6	3,1	1,8
Diarree	0,6	0,5	3,1	1,8
Dysfagie	0,4	0,5	1,0	0,0
Winderigheid	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastritis	0,2	1,1	0,5	1,3
Ulcus ventricula	0,0	1,1	0,0	0,0
Oesofagusulcus	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Musculoskeletaal</i>				
Musculoskeletale (bot, spier of gewricht) pijn	2,9	3,2	4,1	2,5
Spierkramp	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Neurologisch</i>				
Hoofdpijn	0,4	0,3	2,6	1,5

Ook de volgende bijwerkingen zijn in klinisch onderzoek of sinds de introductie van het geneesmiddel gemeld:

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

Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$  inclusief incidentele gevallen)

Immuunsysteemaandoeningen:

Zelden: overgevoelighedsreacties waaronder urticaria en angio-oedeem

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zelden: symptomatische hypocalciëmie, vaak in samenhang met predisponerende aandoeningen (zie rubriek 4.4)

Zenuwstelselaandoeningen:



**Farmacotherapeutische categorie:** bisfosfonaat, voor de behandeling van botziekten.  
ATC-code: M05B A04

Het werkzame bestanddeel van Alendroninezuur Bluefish 70 mg tabletten, mononatriumalendronaat trihydraat, is een bisfosfonaat dat de door de osteoclasten veroorzaakte botafbraak remt zonder een direct effect op de botvorming. In preklinisch onderzoek is vastgesteld dat alendronaat zich bij voorkeur hecht op plaatsen waar het resorptieproces actief is. De activiteit van de osteoclasten wordt geremd, maar de mobilisering of aanhechting van osteoclasten wordt niet beïnvloed. Het bot dat tijdens behandeling met alendronaat wordt gevormd is van een normale kwaliteit.

#### *Behandeling van postmenopauzale osteoporose*

**Osteoporose wordt gedefinieerd als een BMD van de wervelkolom of heup die 2,5 SD onder het gemiddelde voor een normale jonge populatie ligt, of als een eerder doorgemaakte fragiliteitfractuur ongeacht de BMD.**

De therapeutische equivalentie van FOSAMAX 70 mg één tablet per week (n=519) en alendronaat 10 mg/dag (n=370) is aangetoond in een éénjarig multicenteronderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose. De gemiddelde verhoging ten opzichte van baseline in BMD van de lumbale wervelkolom na een jaar was in de groep met 70 mg 1x/week 5,1 % (95 % BI: 4,8; 5,4 %) en in de groep met 10 mg/dag 5,4 % (95 % BI: 5,0; 5,8 %). De gemiddelde BMD-verhogingen in de groep met 70 mg 1x/week respectievelijk 10 mg/dag waren 2,3 % en 2,9 % aan de femurhals en 2,9 % en 3,1 % aan de totale heup. De twee behandelingsgroepen kwamen met elkaar overeen voor wat betreft BMD-verhogingen op andere skeletplaatsen.

De effecten van alendronaat op de botmassa en fractuurincidentie bij postmenopauzale vrouwen zijn onderzocht in twee identiek opgezette werkzaamheidstudies (n=994) en in de Fracture Intervention Trial (FIT: n=6459).

In de initiële werkzaamheidstudies waren de gemiddelde verhogingen van de botmineraaldichtheid (BMD) met alendronaat 10 mg/dag ten opzichte van placebo na 3 jaar 8,8 %, 5,9 % en 7,8 % voor respectievelijk de wervelkolom, femurhals en trochanter. Ook de BMD van het lichaam als geheel nam significant toe. Er was een vermindering van 48 % (alendronaat 3,2 % vs. placebo 6,2 %) in het deel van de met alendronaat behandelde patiënten die één of meer wervelfracturen kregen in vergelijking met die welke met placebo werden behandeld. In de tweejarige extensie van deze studies bleef de BMD van de wervelkolom en de trochanter toenemen en de BMD van de femurhals en het lichaam als geheel bleef gelijk.

FIT omvatte twee placebogecontroleerde studies met dagelijkse toediening van alendronaat (5 mg per dag gedurende 2 jaar en 10 mg per dag voor 1 of 2 additionele jaren).

- FIT 1: een driejarig onderzoek bij 2027 patiënten die minstens één wervel(compressie)fractuur bij aanvang hadden. In deze studie verminderde dagelijks alendronaat de incidentie van  $\geq 1$  nieuwe wervelfracturen met 47 % (alendronaat 7,9 % vs. placebo 15,0 %). Daarnaast werd een statistisch significante vermindering van de incidentie van heupfracturen gevonden (1,1 % vs. 2,2 %, een vermindering van 51 %).
- FIT 2: een vierjarig onderzoek bij 4432 patiënten met een lage botmassa maar zonder wervelfractuur bij aanvang. In deze studie werd een significant verschil waargenomen in de analyse van de subgroep osteoporotische vrouwen (37 % van de gehele populatie die aan de bovengenoemde definitie van osteoporose voldoet) in de incidentie van heupfracturen (alendronaat 1,0 % vs. placebo 2,2 %, een vermindering van 56 %) en in de incidentie van  $\geq 1$  wervelfractuur (2,9 % vs. 5,8 %, een vermindering van 50 %).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### *Absorptie*

Ten opzichte van een intraveneuze referentie dosis, was de gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van alendronaat, toegediend twee uur vóór een standaardontbijt op de nuchtere maag, bij vrouwen 0,64 % voor doses van 5 tot 70 mg. De biologische beschikbaarheid nam af naar een geschatte 0,46 % en 0,39 % als alendronaat een uur respectievelijk een half uur vóór een standaardontbijt werd toegediend. In osteoporosestudies was alendronaat effectief als het minstens 30 minuten vóór het eerste voedsel of drinken van de dag werd toegediend.

Als alendronaat met of tot twee uur na een standaardontbijt werd toegediend, was de biologische beschikbaarheid verwaarloosbaar. Gelijktijdige toediening van alendronaat met koffie of sinaasappelsap verminderde de biologische beschikbaarheid met ongeveer 60 %.

Bij gezonde proefpersonen gaf oraal prednison (20 mg driemaal daags gedurende vijf dagen) geen aanzienlijke verandering van de orale biologische beschikbaarheid van alendronaat (een gemiddelde toename in de orde van 20 tot 44 %).

### *Verdeling*

Uit studies bij ratten blijkt dat alendronaat na 1 mg/kg intraveneuze toediening in de weke weefsels terecht komt maar daarna snel herverdeeld wordt naar het bot of in de urine wordt uitgescheiden. Het gemiddelde steady-state-verdelingsvolume, exclusief bot, is bij mensen ten minste 28 liter. De plasmaconcentraties na therapeutische orale doses liggen beneden de detectiegrens (< 5 ng/ml). De eiwitbinding in het plasma is ongeveer 78 %.

### *Biotransformatie*

Er zijn geen aanwijzingen dat alendronaat wordt gemetaboliseerd bij dieren of bij de mens.

### *Eliminatie*

Na een eenmalige intraveneuze dosis van [<sup>14</sup>C]alendronaat werd binnen 72 uur ongeveer 50 % van de radioactiviteit in de urine uitgescheiden en werd er weinig of geen radioactiviteit in de feces teruggevonden. Na een eenmalige intraveneuze dosis van 10 mg is de renale klaring van alendronaat 71 ml/min en de systemische klaring werd niet hoger dan 200 ml/min.

Binnen zes uur na intraveneuze toediening zakt de plasmaconcentratie met meer dan 95 %. De eliminatiehalfwaardetijd bij de mens wordt op zeker tien jaar geschat, wat een maat is voor de vrijmaking van alendronaat uit het skelet. Bij ratten wordt alendronaat niet door het zure of basische transportsysteem van de nieren uitgescheiden. Het is daarom niet te verwachten dat dit geneesmiddel de eliminatie van andere geneesmiddelen via deze systemen bij mensen zal verstoren.

### Eigenschappen bij patiënten

Uit preklinisch onderzoek blijkt dat het geneesmiddel dat niet in het bot wordt afgezet snel met de urine wordt uitgescheiden. Na chronische toediening van cumulatieve intraveneuze doses tot 35 mg/kg bij dieren waren er geen aanwijzingen voor verzadiging van de botopname.

Hoewel er geen klinische gegevens beschikbaar zijn, is het waarschijnlijk dat, net als bij dieren, de uitscheiding van alendronaat via de nieren bij patiënten met een gestoorde nierfunctie verminderd zal zijn. Daarom valt bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (zie rubriek 4.2) een iets grotere accumulatie van alendronaat in het bot te verwachten.

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

Pre-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Onderzoek bij ratten liet zien dat behandeling met alendronaat tijdens de dracht bij de wijfjes tijdens de partus gepaard ging met dystokie die samenhang met hypocalciëmie. Ratten die in onderzoek hoge doses kregen, vertoonden een hogere incidentie van onvolledige foetale ossificatie. De relevantie voor mensen is onbekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Microkristallijne cellulose  
Crospovidon  
Magnesiumstearaat.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

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

Geen speciale voorzorgen voor de bewaring.

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

Aluminium/aluminium blisterverpakking  
Verpakkingen met 2, 4, 8, 12, 40 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

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

Bluefish Pharmaceuticals AB  
Torsgatan 11  
111 23 Stockholm  
Zweden

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

RVG 102073

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

19 januari 2010

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8: 9 november 2011

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen