

# Samenvatting van de productkenmerken

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alendroninezuur Arrow 70 mg, tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 70 mg alendronaat als natriumalendronaat trihydraat.

Hulpstoffen: elke tablet bevat 142,64 mg lactosemonohydraat

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte tot gebroken witte, ovale tabletten met als inscriptie "AN 70" aan een zijde en het logo van Arrow aan de andere zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van postmenopauzale osteoporose.

Alendronaat vermindert het risico van vertebrale en heupfracturen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor orale inname.

De aanbevolen dosering is een tablet van 70 mg per week.

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

*Voor een goede absorptie van alendronaat:*

moet Alendroninezuur Arrow 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 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

*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 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik):*

- mag Alendroninezuur Arrow alleen direct na het opstaan worden ingenomen met een vol glas leidingwater (niet minder dan 200 ml),
- moet Alendroninezuur Arrow altijd in zijn geheel worden doorgeslikt. Patiënten dienen niet op de tablet te kauwen of deze fijn te maken of de tablet in hun mond op te laten lossen wegens de kans op orofaryngeale ulceratie,

- mogen patiënten niet gaan liggen tenzij zij gegeten hebben, wat minimaal 30 minuten na inname van de tablet plaats mag vinden,
- mogen patiënten 30 minuten na inname van Alendroninezuur Arrow niet gaan liggen,
- dient Alendroninezuur Arrow niet voor het slapen gaan of 's ochtends voor het opstaan ingenomen te worden.

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

*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. Alendronaat wordt niet aanbevolen voor patiënten met een nierfunctiestoornis waarbij de GFR minder is dan 35 ml/min, omdat hier onvoldoende ervaring mee is.

*Pediatrische patiënten:* natriumalendronaat wordt niet aanbevolen voor gebruik door kinderen jonger dan 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid bij aandoeningen die geassocieerd zijn met pediatrische osteoporose (zie tevens rubriek 5.1).

### 4.3 Contra-indicaties

- Afwijkingen aan de oesofagus en andere factoren die de lediging van de oesofagus kunnen vertragen zoals strictuur of achalasie.
- Niet minstens 30 minuten rechtop kunnen zitten of staan.
- Overgevoeligheid voor alendronaat of voor één van de hulpstoffen.
- Hypocalciëmie

Zie ook rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alendronaat kan plaatselijke irritatie aan de mucosa van het bovenste deel van het maag-darmkanaal 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 maag-darmkanaal, 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 Contra-indicaties).

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.

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 objectieve of subjectieve symptomen die kunnen wijzen op een mogelijke reactie aan de oesofagus en 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. Daarom is het heel belangrijk dat de patiënt volledige toedieningsinstructies krijgt en dat deze die ook begrijpt (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening). Patiënten moeten

worden geïnformeerd dat bij het niet opvolgen van deze instructies de kans op oesofageale problemen kan toenemen.

Hoewel er in grootschalig klinisch onderzoek geen verhoogd risico is geconstateerd, zijn er sinds de introductie van het geneesmiddel enkele meldingen van gastrische ulcera en ulcera duodeni ontvangen, in sommige gevallen ernstig en met complicaties.

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 corticosteroiden. 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, corticosteroiden, slechte mondhygiëne, periodontale aandoening, roken) moet vóór 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.

#### *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.

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 Bijwerkingen).

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 Arrow overslaan zij de volgende ochtend een tablet moeten innemen nadat zij het zich herinneren. Ze moeten niet twee tabletten op dezelfde dag innemen, maar op de gekozen dag het oorspronkelijke behandelingschema van 1 tablet per week op de gekozen dag hervatten.

Alendronaat wordt niet aanbevolen voor patiënten met een nierfunctiestoornis waarbij de GFR minder is dan 35 ml/min (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

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 Contra-indicaties).

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 Arrow gecontroleerd worden.

Vanwege de positieve effecten van alendronaat op het verhogen van het botmineraalgehalte, kunnen verlagingen van het serumcalcium en -fosfaat optreden, vooral bij patiënten die glucocorticoiden gebruiken omdat bij hen de calciumabsorptie verminderd kan zijn. Deze zijn gewoonlijk gering en asymptomatisch. Er is echter in zeldzame gevallen melding gemaakt van symptomatische hypocalciëmie, die in enkele gevallen ernstig was en meestal voorkwam bij patiënten met predisponerende aandoeningen (bijv. hypoparathyreoïdie, vitamine D-deficiëntie en calciummalabsorptie). Vooral patiënten die glucocorticoiden krijgen, moeten erop toezien dat zij voldoende calcium en vitamine D binnenkrijgen.

#### *Hulpstoffen*

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

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

Wanneer voedsel en drank (incl. mineraalwater), calciumsupplementen, antacida en sommige geneesmiddelen tegelijkertijd worden ingenomen kunnen deze de absorptie van alendronaat beïnvloeden. Daarom moeten patiënten die alendronaat hebben ingenomen minstens een half uur wachten voordat zij een ander geneesmiddel innemen (zie rubrieken 4.2 Dosering en wijze van toediening en 5.2 Farmacokinetische eigenschappen).

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.

Omdat gebruik van NSAIDs gepaard gaat met gastro-intestinale irritatie, moet bij gelijktijdig gebruik met alendronaat voorzichtigheid worden betracht. 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**

#### *Gebruik tijdens zwangerschap*

Alendronaat mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van alendronaat bij zwangere vrouwen. In onderzoek bij dieren zijn geen aanwijzingen gevonden voor een direct schadelijk effect op zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling of postnatale ontwikkeling. Alendronaat, toegediend aan drachtige ratten, veroorzaakte dystokie die samenhang met hypocalciëmie (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).

#### *Gebruik bij het geven van borstvoeding*

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

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, bepaalde bijwerkingen die met alendronaat gemeld zijn, kunnen van invloed zijn op het vermogen van een patiënt om auto te rijden of machines te bedienen. De reactie op alendronaat verschilt van persoon tot persoon (zie rubriek 4.8).

#### 4.8 Bijwerkingen

In een eenjarig onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose kwam het algehele veiligheidsprofiel van alendronaat 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
Opgezette 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 ventriculi	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 ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ), Soms ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ), Zelden ( $>1/10.000$ ,  $<1/1000$ ), Zeer zelden ( $<1/10.000$  inclusief incidentele gevallen)]

**Immuunsysteemaandoeningen:**

*Zelden:* overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria en angio-oedeem.

**Voedings- en stofwisselingsstoornissen:**

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

**Zenuwstelselaandoeningen:**

*Vaak:* hoofdpijn.

**Oogaandoeningen:**

*Zelden:* uveitis, scleritis, episcleritis.

**Maag-darmstelselaandoeningen:**

*Vaak:* buikpijn, dyspepsie, constipatie, diarree, winderigheid, oesofagus ulcus\*, dysfagie\*, opgezette buik, zure reflux

*Soms:* misselijkheid, braken, gastritis, oesofagitis\*, oesofageale erosies\*, melaena

*Zelden:* oesofagusstrictuur\*, orofaryngeale ulceratie\*, bovenste-GI-PUB's (perforaties, ulcera, bloedingen)(zie rubriek 4.4).

\*Zie rubrieken 4.2 en 4.4

**Huid- en onderhuidaandoeningen:**

*Soms:* uitslag, pruritus, erytheem

*Zelden:* uitslag met lichtgevoeligheid.

*Zeer zelden en incidentele gevallen:* incidentele gevallen van ernstige huidreacties waaronder Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse.

**Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:**

*Vaak:* musculoskeletale (bot, spier of gewricht) pijn

*Zelden:* osteonecrose van de kaak is gemeld bij patiënten die met bisfosfonaten werden behandeld. De meeste meldingen betreffen kankerpatiënten, maar zulke gevallen zijn ook gemeld bij patiënten die werden behandeld wegens osteoporose. Osteonecrose van de kaak hangt meestal samen met tandextractie en/of lokale infectie (waaronder osteomyelitis). Een diagnose kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroiden en slechte mondhygiëne worden ook als risicofactor beschouwd; ernstige musculoskeletale (bot, spier of gewricht) pijn (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

*Sinds de introductie van het product zijn de volgende reacties gemeld (frequentie zelden):*

Atypische subtrochantere en femurschachtfracturen (bijwerking van bisfosfonaatklasse).

**Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:**

*Zelden:* voorbijgaande symptomen als bij een acutefasereactie (myalgie, malaise en zelden, koorts), vaak bij instelling van de behandeling.

**Sinds de introductie van het geneesmiddel zijn de volgende bijwerkingen gemeld (frequentie onbekend):**

**Zenuwstelselaandoeningen:** duizeligheid, dysgeusie.

**Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:** vertigo.

**Huid- en onderhuidaandoeningen:** alopecia.

**Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:** gewrichtszwelling.

**Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** asthenie, perifeer oedeem.

**Laboratoriumbevindingen**

In klinisch onderzoek zijn asymptomatische, lichte en voorbijgaande verlagingen van het serumcalcium en -fosfaat waargenomen bij ongeveer 18 resp. 10 % van de patiënten die alendronaat 10 mg/dag

gebruikten versus ongeveer 12 en 3 % van hen die placebo gebruikten. De incidenties van verlaging van het serumcalcium naar < 8 mg/dl (2 mmol/l) en het serumfosfaat naar  $\leq$  2 mg/dl (0,65 mmol/l) waren echter voor beide behandelingsgroepen vergelijkbaar.

#### 4.9 Overdosering

Een orale overdosis kan hypocalciëmie, hypofosfatemie en bijwerkingen op het bovenste deel van het maag-darmkanaal, zoals last van de maag, zuurbranden, oesofagitis, gastritis of een ulcus tot gevolg hebben. Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over de behandeling van een overdosering met alendronaat. Om alendronaat te binden moeten melk of antacida worden toegediend. Vanwege het risico op oesofageale irritatie moet braken niet worden opgewekt en moet de patiënt rechtop blijven.

### 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

#### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: middelen voor de behandeling van botziekten – bisfosfonaten  
ATC-code: M05BA04

Het werkzame bestanddeel van Alendroninezuur Arrow 70 mg tabletten, natriumalendronaat 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 formatie en 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 fragiliteirfractuur ongeacht de BMD.**

De therapeutische equivalentie van Alendroninezuur Arrow 70 mg, een tablet per week (n=519) en alendronaat 10 mg/dag (n=370) is aangetoond in een eenjarig multicenter onderzoek 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 twee 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%) bij de met alendronaat behandelde patiënten die een of meer wervelfracturen kregen in vergelijking met placebo. In de tweejarige verlenging 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 een wervel(compressie)fractuur bij aanvang hadden. In deze studie verminderde dagelijks alendronaat de incidentie van > 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 de in incidentie van > 1 wervelfractuur (2,9 % vs. 5,8 %, een vermindering van 50 %).

*Pediatrische patiënten:* natriumalendronaat is bij een klein aantal patiënten onder de 18 jaar met osteogenesis imperfecta onderzocht. Er zijn onvoldoende resultaten om het gebruik van natriumalendronaat bij pediatriche patiënten met osteogenesis imperfecta te ondersteunen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Absorptie*

De gemiddelde biologische beschikbaarheid van alendronaat, toegediend twee uur voor een standaardontbijt op de nuchtere maag, was bij vrouwen 0,64 % voor doses van 5 tot 70 mg, in vergelijking met een intraveneuze referentiedosis. De biologische beschikbaarheid nam af naar een geschatte 0,46 % en 0,39 % als alendronaat een uur respectievelijk een half uur voor een standaardontbijt werd toegediend. In osteoporosestudies was alendronaat effectief als het minstens 30 minuten voor 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*

Alendronaat komt na 1 mg/kg intraveneuze toediening bij ratten in de weke weefsels terecht maar wordt daarna snel herverdeeld naar het bot of in de urine 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 mens of dier.

### *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 eliminatie-halfwaardetijd 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 (zie 4.2 *Dosering en wijze van toediening*).

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

Preklinische gegevens uit conventionele onderzoeken naar algemene toxiciteit, gentoxiciteit en carcinogeen potentieel, brachten geen specifieke gevaren voor mensen aan het licht. 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 botvorming. De relevantie voor mensen is onbekend.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Microkristallijne cellulose (E460), lactose monohydraat, natriumcroscarmellose (E468), magnesiumstearaat (E470b).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

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

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

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

Triplex blisters (PVC/PE/PVDC/Al) met 2, 4, 8, 12 en 40 tabletten. Niet alle verpakkingsgroottes hoeven op de markt te worden gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten

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

Arrow Generics Limited  
Unit 2, Eastman Way, Stevenage, Hertfordshire SG1 4SZ, Verenigd Koninkrijk

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

RVG nummer: 32305

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

## **DE VERGUNNING**

3 mei 2006 / 3 december 2009

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

Laatste volledige herziening: 8 april 2010

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1: 28 november 2011