

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Alendroninezuur CF 70 mg</b> , tabletten	RVG 32307	
Natriumalendronaat trihydraat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-1

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alendroninezuur CF 70 mg, tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 70 mg alendroninezuur (als natriumalendronaat trihydraat)

Hulpstof: 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 één 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

Alleen voor orale inname.

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

*Om een voldoende absorptie van alendronaat te krijgen*

Alendroninezuur CF 70 mg tabletten moeten 's ochtends op een lege maag ingenomen worden, onmiddellijk na het opstaan, met gewoon leidingwater, minstens 30 minuten vóór het eerste eten, drinken of overige medicatie van de dag. Andere dranken (inclusief mineraalwater), voedsel en sommige geneesmiddelen kunnen de absorptie van alendronaat verminderen (zie rubriek 4.5).

*Om ervoor te zorgen dat de tablet in de maag terechtkomt en om zo de kans te verkleinen op lokale en oesofageale irritatie/bijwerkingen (zie rubriek 4.4)*

- Alendroninezuur CF 70 mg tabletten mogen uitsluitend 's ochtends bij het opstaan ingenomen worden met een vol glas leidingwater (niet minder dan 200 ml).
- Alendroninezuur CF 70 mg tabletten moeten in zijn geheel ingenomen worden. De patiënt dient niet op de tablet te kauwen, deze fijn te maken of de tablet in de mond op te laten lossen vanwege de kans op orofaryngeale ulceratie.
- Patiënten mogen niet gaan liggen tot na de eerste maaltijd van de dag, die minstens 30 minuten na de inname van de tablet moet zijn.
- Patiënten mogen niet gaan liggen binnen de 30 minuten na inname van Alendroninezuur CF 70 mg tabletten.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2011	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW050431	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Alendroninezuur CF 70 mg</b> , tabletten	RVG 32307	
Natriumalendronaat trihydraat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-2

- Alendroninezuur CF 70 mg tabletten mogen niet voor het slapengaan of vóór het opstaan ingenomen worden.

Patiënten moeten een calcium en vitamine D supplement krijgen als de inname met de voeding ontoereikend is (zie rubriek 4.4).

#### *Duur van het gebruik*

De optimale duur van de behandeling van osteoporose met een bifosfonaat is niet vastgesteld. De noodzaak van voortgezette behandeling moet periodiek heroverwogen worden op basis van de voordelen en potentiële risico's van Alendroninezuur CF 70 mg voor de individuele patiënt, met name na 5 jaar gebruik of langer.

#### *Gebruik bij ouderen*

In klinische studies zijn er geen leeftijdsgerelateerde verschillen gevonden met betrekking tot de werkzaamheid of de veiligheid van alendronaat. Er is dus geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten.

#### *Gebruik bij verminderde nierfunctie*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFS) van meer dan 35 ml/min. Alendronaat wordt niet aanbevolen bij patiënten met een verminderde nierfunctie als de GFS minder is dan 35 ml/min omdat hier geen ervaring mee is opgedaan.

#### *Gebruik bij verminderde leverfunctie*

Er is geen dosisaanpassing nodig.

#### *Gebruik bij kinderen (jonger dan 18 jaar)*

Alendronaat is onderzocht bij een klein aantal patiënten jonger dan 18 jaar met osteogenesis imperfecta. Er zijn onvoldoende gegevens om gebruik bij kinderen te ondersteunen.

Alendroninezuur CF 70 mg tabletten zijn niet onderzocht voor de behandeling van door glucocorticosteroiden geïnduceerde osteoporose.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Afwijkingen aan de oesofagus en andere factoren die de passagesnelheid van de oesofagus kunnen vertragen zoals strictuur of achalasie.
- Onvermogen om minstens 30 minuten te staan of rechtop te zitten.
- Overgevoeligheid voor alendronaat, andere bisfosfonaten of één van de hulpstoffen.
- Hypocalciëmie

Zie ook rubriek 4.4.

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

Alendronaat kan lokale irritatie van de bovenste gastro-intestinale mucosa veroorzaken. Gezien het risico van een verslechtering van de onderliggende aandoening, is extra waakzaamheid geboden bij het toedienen van alendronaat aan mensen die lijden aan actieve aandoeningen van het bovenste deel van het maagdarmkanaal, zoals dysfagie, oesofageale aandoeningen, gastritis, duodenitis of ulcera, of in het geval van recente (gedurende het laatste jaar) ernstige gastro-intestinale aandoeningen zoals maagulcera, actieve gastro-intestinale bloedingen of chirurgische ingrepen in het bovenste deel van het maagdarmkanaal (uitgezonderd pyloroplastiek) (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met een Barrett-slokdarm moeten voorschrijvers de gunstige effecten en mogelijke risico's van alendronaat voor elke patiënt afzonderlijk afwegen.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2011	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW050431	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Alendroninezuur CF 70 mg</b> , tabletten	RVG 32307	
Natriumalendronaat trihydraat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-3

Oesofageale bijwerkingen (in sommige gevallen ernstig en met ziekenhuisopname tot gevolg) zoals oesofagitis, oesofageale ulcera of oesofageale erosies, in zeldzame gevallen gevolgd door oesofageale strictuur, zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met alendronaat. De arts dient daarom alert te zijn voor elk teken of symptoom van mogelijke oesofageale reactie. De patiënten moeten geïnstrueerd worden om de behandeling met alendronaat te staken en contact op te nemen met de behandelende arts wanneer zij symptomen van oesofageale irritatie ontwikkelen, zoals dysfagie, pijn bij het slikken, retrosternale pijn of nieuw/verergerd zuurbranden.

Het risico van ernstige oesofageale bijwerkingen is waarschijnlijk groter bij patiënten die alendronaat niet correct gebruiken en/of alendronaat blijven gebruiken ná het verschijnen van symptomen die wijzen op oesofageale irritatie. Het is uitermate belangrijk dat de volledige wijze van toediening wordt uitgelegd aan, en begrepen door, de patiënt (zie rubriek 4.2). Patiënten moeten erop gewezen worden dat het risico van oesofageale problemen kan vergroten als ze deze instructies niet volgen.

Er zijn post-marketing meldingen van zeldzame gevallen van ulcus ventriculi en ulcus duodeni, waarvan sommige ernstig en met complicaties, hoewel hiervoor geen verhoogd risico is vastgesteld tijdens uitvoerige klinische studies. Een oorzakelijk verband kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.8).

Als patiënten een dosis Alendroninezuur CF 70 mg vergeten in te nemen, moeten zij deze de volgende ochtend alsnog innemen. Er mag echter nooit een dubbele dosis op dezelfde dag ingenomen worden en ze moeten verdergaan met het schema van één tablet per week, op de oorspronkelijk gekozen dag.

Alendronaat wordt niet aanbevolen bij patiënten met een verminderde nierfunctie als de GFS minder is dan 35 ml/min (zie rubriek 4.2).

Overige oorzaken van osteoporose anders dan oestrogeen deficiëntie en ouderdom, moeten overwogen worden.

Hypocalciëmie moet gecorrigeerd worden alvorens de behandeling met alendronaat wordt gestart (zie rubriek 4.3). Overige stoornissen in het mineraalmetabolisme (zoals vitamine D tekort en hypoparathyroidie) moeten eerst effectief behandeld zijn alvorens met alendronaat te starten. Bij patiënten met deze condities, moet de calciumspiegel in het serum en de symptomen van hypocalciëmie gevolgd worden.

Vanwege het positieve effect van alendronaat op de toename van de botmineralisatie, kunnen dalingen in het serumcalcium en serumfosfaat voorkomen, met name bij patiënten die glucocorticoïden gebruiken en bij wie de calciumabsorptie kan zijn afgenomen. Deze zijn over het algemeen gering en asymptomatisch. Desondanks is zelden symptomatische hypocalciëmie gemeld, soms ernstig, meestal bij predisponerende aandoeningen (bv. hypoparathyroidie, vitamine D deficiëntie en calcium-malabsorptie). Het is daarom met name bij patiënten die behandeld worden met gluco-corticosteroïden belangrijk dat zij een voldoende calcium en vitamine D inname hebben.

Osteonecrose van de kaak, doorgaans geassocieerd met tandextractie en/of lokale infectie (inclusief osteomyelitis), is gemeld bij kankerpatiënten die een behandeling kregen waarbij eveneens bisfosfonaten, voornamelijk intraveneus, toegediend werden. Veel van deze patiënten kregen ook chemotherapie en corticosteroïden. Osteonecrose van de kaak is ook gemeld bij patiënten met osteoporose die behandeld werden met orale bisfosfonaten.

Alvorens een behandeling met bisfosfonaten te starten bij patiënten met gelijktijdig aanwezige risicofactoren (bv. kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroïden, slechte mondhygiëne, periodontale aandoening, roken) moet een tandonderzoek met geschikte preventieve tandheelkunde overwogen worden.

Indien mogelijk, moeten deze patiënten invasieve tandheelkundige ingrepen tijdens de behandeling vermijden. Bij patiënten die osteonecrose van de kaak ontwikkelen tijdens de behandeling met bisfosfonaten, kunnen tandheelkundige ingrepen de conditie verergeren. Er zijn geen data beschikbaar

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2011	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW050431	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Alendroninezuur CF 70 mg</b> , tabletten	RVG 32307	
Natriumalendronaat trihydraat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-4

die suggereren of het stoppen van de behandeling met bisfosfonaten bij patiënten die tandheelkundige ingrepen moeten ondergaan het risico op osteonecrose van de kaak vermindert.

Het klinische oordeel van de behandelende arts, gebaseerd op een individuele benefit/risk evaluatie, moet de leidraad zijn voor het plan van aanpak voor elke patiënt.

Pijn in botten, gewrichten en/of spieren is gemeld bij patiënten die bisfosfonaten gebruikten. Sinds de introductie van het geneesmiddel zijn deze symptomen zelden ernstig en/of beperkend gebleken (zie rubriek 4.8).

Het tijdstip waarop de symptomen optraden, varieerde van een dag tot enkele maanden na aanvang van de behandeling. Bij de meeste patiënten trad na het staken van de behandeling verlichting van de symptomen op. Een deel kreeg opnieuw last van de symptomen bij hernieuwde blootstelling aan hetzelfde geneesmiddel of een ander bisfosfonaat.

#### 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.

Alendroninezuur CF 70 mg tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, Lapp-lactase-deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit middel niet te gebruiken.

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

Voedsel en drank (inclusief mineraalwater), calciumsupplementen, antacida en sommige orale geneesmiddelen kunnen de absorptie van alendronaat beïnvloeden. Patiënten moeten daarom na inname van alendronaat minstens 30 minuten wachten alvorens andere orale geneesmiddelen te nemen (zie rubriek 4.2).

Aangezien het gebruik van NSAID's wordt geassocieerd met irritaties van het maag-darmstelsel, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik met alendronaat.

Er zijn geen verdere klinisch significante geneesmiddelinteracties te verwachten. Tijdens de klinische studies kreeg een aantal patiënten oestrogeen (intravaginaal, transdermaal of oraal) gelijktijdig met alendronaat toegediend. Er konden geen ongewenste effecten afgeleid worden aan deze combinatie.

Er zijn geen specifieke interactiestudies uitgevoerd, maar gedurende de klinische studies is alendronaat gelijktijdig gebruikt met een aantal andere algemeen voorgeschreven geneesmiddelen zonder aanwijzingen van klinisch ongewenste interacties.

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2011	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW050431	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Alendroninezuur CF 70 mg</b> , tabletten	RVG 32307	
Natriumalendronaat trihydraat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-5

#### *Gebruik tijdens zwangerschap*

Alendronaat dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van alendronaat bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus of de postnatale ontwikkeling. Toediening van alendronaat tijdens de zwangerschap veroorzaakte bij ratten een hypocalciëmie gerelateerde dystokie (zie rubriek 5.3).

#### *Gebruik tijdens borstvoeding*

Het is niet bekend of alendronaat bij mensen wordt uitgescheiden in de moedermelk. Alendronaat dient niet te 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 voor Alendroninezuur CF 70 mg zijn gemeld, kunnen bij sommige patiënten van invloed zijn op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. De individuele reactie op Alendroninezuur CF 70 mg kan variëren (zie rubriek 4.8).

#### **4.8 Bijwerkingen**

Uit een één-jaar-durende studie bij post-menopauzale vrouwen met osteoporose is gebleken dat het algemene veiligheidsprofiel van alendronaat 70 mg wekelijkse tabletten (n=519) vergelijkbaar is met alendronaat 10 mg dagelijkse tabletten (n=370).

Uit twee drie-jaar-durende studies met een nagenoeg identieke opzet bij post-menopauzale vrouwen (alendronaat 10 mg: n=196; placebo: n=397) is gebleken dat het algemene veiligheidsprofiel van alendronaat 10 mg dagelijkse tabletten vergelijkbaar is met placebo.

Bijwerkingen door de onderzoekers gemeld als mogelijk, waarschijnlijk of zeker gerelateerd aan het geneesmiddel zijn hieronder weergegeven wanneer zij bij  $\geq 1\%$  van de patiënten in elke behandelde groep uit de één-jaar-durende studies voorkwamen of wanneer zij bij  $\geq 1\%$  van de patiënten voorkwamen in de met alendronaat 10 mg tabletten behandelde groep én met een incidentie groter dan de placebogroep voorkwamen.

	<i>Eén-jaar-durende studie</i>		<i>Drie-jaar-durende studies</i>	
	<i>Alendronaat 70 mg wekelijks (n=519)</i>	<i>Alendronaat 10 mg dagelijks (n=370)</i>	<i>Alendronaat 10 mg dagelijks (n=196)</i>	<i>Placebo (n=397)</i>
	%	%	%	%
<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
Flatulentie	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
Oesofageaal ulcus	0.0	0.0	1.5	0.0
<i>Skeletspierstelsel</i>				

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2011	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW050431	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Alendroninezuur CF 70 mg</b> , tabletten	RVG 32307	
Natriumalendronaat trihydraat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-6

	<i>Eén-jaar-durende studie</i>		<i>Drie-jaar-durende studies</i>	
	<i>Alendronaat 70 mg wekelijks (n=519)</i>	<i>Alendronaat 10 mg dagelijks (n=370)</i>	<i>Alendronaat 10 mg dagelijks (n=196)</i>	<i>Placebo (n=397)</i>
	%	%	%	%
Pijn in skeletspierstelsel (bot, spieren of gewrichten)	2.9	3.2	4.1	2.5
Spierkrampen	0.2	1.1	0.0	1.0
<i>Neurologisch</i>				
Hoofdpijn	0.4	0.3	2.6	1.5

De volgende bijwerkingen zijn eveneens gemeld tijdens klinische studies en/of post marketing:

In deze rubriek worden de frequenties van bijwerkingen als volgt gedefinieerd: 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 ( $< 1/10.000$ ), onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

#### **Immuunsysteemaandoeningen**

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

#### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

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

#### **Zenuwstelselaandoeningen**

*Vaak:* hoofdpijn.

*Onbekend:* duizeligheid, dysgeusie.

#### **Oogaandoeningen**

*Zelden:* uveïtis, scleritis, episcleritis.

#### **Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen**

*Onbekend:* vertigo.

#### **Maagdarmstelselaandoeningen**

*Vaak:* buikpijn, dyspepsie, constipatie, diarree, flatulentie, oesofageale ulcera\*, dysfagie\*, opgezette buik, zure reflux.

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

*Zelden:* oesofageale strictuur\*, orofaryngeale ulceratie\*, perforaties, ulcera en bloedingen van het bovenste deel van het maagdarmkanaal (een oorzakelijk verband kan niet uitgesloten worden).

#### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

*Soms:* rash, pruritus, erytheem.

*Zelden:* rash met fotosensitiviteit.

*Zeer zelden:* geïsoleerde gevallen van ernstige huidreacties, inclusief het Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse, zijn gemeld.

*Onbekend:* alopecia.

#### **Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen**

*Vaak:* pijn in skeletspierstelsel (botten, spieren of gewrichten).

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2011	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW050431	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Alendroninezuur CF 70 mg</b> , tabletten	RVG 32307	
Natriumalendronaat trihydraat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-7

*Zelden:* osteonecrose. Osteonecrose van de kaak is gemeld bij patiënten die werden behandeld met bisfosfonaten. In het grootste gedeelte van de gevallen ging het om kankerpatiënten, maar er werden ook gevallen gemeld onder patiënten die werden behandeld voor osteoporose. Osteonecrose van de kaak hangt doorgaans samen met het trekken van tanden en/of lokale infectie (waaronder osteomyelitis). Ook kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroïden en slechte mondhygiëne worden als risicofactoren beschouwd; ernstige skeletspierstelselpijn (bot, spier of gewricht) (zie rubriek 4.4).

*Onbekend:* Gewrichtszwelling.

Sinds de introductie van het product zijn de volgende reacties gemeld (frequentie zelden):  
Atypische subtrochantere en femurschachtfracturen (bijwerking van bifosfonaatklasse).

#### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

*Zelden:* voorbijgaande symptomen als bij een acute-fasereactie (myalgie, malaise en zelden koorts), doorgaans bij aanvang van de behandeling.

*Onbekend:* asthenie, perifeer oedeem.

\* zie rubrieken rubrieken 4.4 en 4.2

#### **Onderzoeken**

In klinisch onderzoek zijn asymptomatische, lichte en voorbijgaande verlagingen van het serumcalcium en serumfosfaat waargenomen bij 18 % respectievelijk 10 % van de patiënten die alendronaat 10 mg/dag gebruikten versus ongeveer 12 % respectievelijk 3 % van hen die placebo gebruikten. De incidenties van de verlaging van het serumcalcium naar < 2,0 mmol/l en het serumfosfaat naar ≤ 0,65 mmol/l waren echter voor beide behandelingsgroepen vergelijkbaar.

#### **4.9 Overdosering**

Een orale overdosering kan hypocalciëmie, hypofosfatemie en bijwerkingen op het bovenste deel van het maagdarmkanaal, zoals last van de maag, zuurbranden, oesofagitis, gastritis of ulcus tot gevolg hebben. Er is geen specifieke informatie beschikbaar over een overdosering met alendronaat. Om alendronaat te binden moeten melk of antacida worden toegediend. Vanwege het risico van oesofageale irritatie mag 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 CF 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*

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2011	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW050431	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Alendroninezuur CF 70 mg</b> , tabletten	RVG 32307	
Natriumalendronaat trihydraat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-8

**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 Alendroninezuur CF 70 mg, één tablet per week (n=519) en alendronaat 10 mg/dag (n=370) is aangetoond in een éénjarig 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 lx/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 lx/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 één 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 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 vierjarige 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

De gemiddelde biologische beschikbaarheid van alendronaat, toegediend twee uur vóór 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 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%.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2011	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW050431	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Alendroninezuur CF 70 mg</b> , tabletten	RVG 32307	
Natriumalendronaat trihydraat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-9

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 éénmalige 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 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, genotoxiciteit 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**

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2011	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW050431	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Alendroninezuur CF 70 mg</b> , tabletten	RVG 32307	
Natriumalendronaat trihydraat		
<b>1.3.1.1 Summary of product characteristics</b>		1.3.1.1-10

Niet van toepassing

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Triplex blisters (PVC/PE/PVDC/Al) met 2, 4, 8, 12, 24 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

Centrafarm B.V.  
Nieuwe Donk 3  
4879 AC Etten-Leur  
Nederland

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

RVG nummer: 32307

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

Datum van goedkeuring: 31 oktober 2005  
Datum van hernieuwing: 3 december 2009

## 10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste volledige herziening: 22 maart 2010  
Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8 10 augustus 2011

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2011	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW050431	<b>Rev.</b> 8.0	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------