

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BONASOL eenmaal per week 70 mg drank

### 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke enkele dosis van 100 ml bevat 70 mg alendroninezuur (in de vorm van 91,35 mg natriumalendronaatdihydraat)

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke dosis (100 ml) bevat 80 mg methyl parahydroxybenzoaat (E218), 20 mg propyl parahydroxybenzoaat (E216) en 6 mg zonnegeel (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3 FARMACEUTISCHE VORM

Drank.

Oranjekleurige, bijna doorschijnende oplossing.

### 4 KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van postmenopauzale osteoporose.

Alendroninezuur vermindert het risico op wervel- en heupfracturen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Voor orale toediening.

De aanbevolen dosering is eenmaal per week een dosiseenheid van 70 mg (100 ml).

De optimale duur van 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 BONASOL drank voor de individuele patiënt, met name na 5 jaar gebruik of langer.

##### Wijze van toediening

*Voor een goede absorptie van alendroninezuur:*

BONASOL drank moet minimaal 30 minuten voor het eerste eten, drinken of de eerste geneesmiddelen van die dag met alleen leidingwater worden ingenomen. Andere dranken (ook mineraalwater), voedsel en bepaalde geneesmiddelen kunnen de absorptie van alendroninezuur verminderen (zie rubriek 4.5).

*Om ervoor te zorgen dat de drank in de maag terechtkomt en zo de kans op plaatselijke en*

*oesofageale irritatie/bijwerkingen te verkleinen (zie rubriek 4.4)*

- mogen patiënten niet gaan liggen tenzij zij hun eerste voedsel van die dag gegeten hebben, wat minimaal 30 minuten na inname van de drank plaats mag vinden
- mogen patiënten gedurende tenminste 30 minuten na inname van BONASOL drank niet gaan liggen
- BONASOL drank mag alleen bij het opstaan 's morgens als een enkele dosis van 100 ml (volledige inhoud van de fles) worden doorgeslikt, gevolgd door minimaal 30 ml leidingwater. Er mag extra leidingwater worden ingenomen
- BONASOL drank mag niet voor het slapen gaan of 's ochtends voor het opstaan worden ingenomen.

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

*Gebruik bij ouderen:* in klinisch onderzoek was er geen met de leeftijd samenhangend verschil in de profielen voor werkzaamheid of veiligheid van alendroninezuur. Daarom hoeft de dosering bij ouderen niet te worden aangepast.

*Gebruik bij een nierfunctiestoornis:* bij patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van meer dan 35 ml/min hoeft de dosering niet te worden aangepast. Alendroninezuur wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een nierfunctiestoornis bij wie de GFR minder is dan 35 ml/min, omdat hier onvoldoende ervaring mee is.

*Gebruik door kinderen en adolescenten:* alendroninezuur wordt niet aangeraden voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en effectiviteit bij condities geassocieerd met pediatrische osteoporose (zie ook rubriek 5.1).

Alendroninezuur is niet onderzocht voor de behandeling van door glucocorticoiden geïnduceerde osteoporose.

### **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 alendroninezuur of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Hypocalciëmie.
- Patiënten die problemen hebben met het doorslikken van dranken.
- Patiënten met een verhoogd risico op aspiratie.
- Zie ook rubriek 4.4. 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik'.

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

#### Bijwerkingen van het bovenste deel van het maagdarmkanaal

BONASOL drank kan plaatselijke irritatie aan de mucosa van het bovenste deel van het maagdarmkanaal veroorzaken. Omdat er een kans is dat de onderliggende ziekte verergert, is voorzichtigheid geboden als BONASOL drank wordt gegeven aan patiënten met actieve problemen in 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 maagdarmziekte, zoals ulcus pepticum, of een actieve maagdarmbloeding, of chirurgie aan het bovenste deel van het maagdarmkanaal met

uitzondering van pyloroplastiek (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met een Barrett-slok darm moeten voorschrijvers de gunstige effecten en mogelijke risico's van alendronaat voor elke patiënt afzonderlijk afwegen.

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

De kans op ernstige oesofageale bijwerkingen lijkt groter te zijn bij patiënten die alendroninezuur niet op de juiste wijze innemen en/of die alendroninezuur blijven gebruiken na het ontwikkelen van symptomen van oesofageale irritatie. Daarom is het heel belangrijk dat de patiënt volledige toedieningsinstructies krijgt en dat de patiënt deze instructies 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, is in zeldzame gevallen (postmarketing) melding gemaakt van maag- en darmzweren, wat in sommige gevallen ernstig was en waarbij zich complicaties voordeden.

#### Osteonecrose van de kaak

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.

De volgende risicofactoren moeten worden overwogen bij de beoordeling van iemands risico op osteonecrose van de kaak:

- potentie van het bisfosfonaat (hoogste voor zoledroninezuur), toedieningsweg (zie boven) en cumulatieve dosis
- kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroiden, roken
- voorgeschiedenis van gebitsaandoening, slechte mondhygiëne, periodontale aandoening, invasieve tandheelkundige ingrepen en slecht passende prothesen.

Bij patiënten met een slecht gebit moet voor behandeling met bisfosfonaten een tandheelkundig onderzoek met passende preventieve tandheelkundige maatregelen worden overwogen.

Tijdens de behandeling moeten invasieve tandheelkundige ingrepen bij deze patiënten zo mogelijk worden vermeden. Bij patiënten die osteonecrose van de kaak ontwikkelen terwijl ze bisfosfonaattherapie ondergaan 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.

Tijdens behandeling met een bisfosfonaat moet alle patiënten aangeraden worden om te zorgen voor een goede mondhygiëne, regelmatig hun gebit te laten controleren en alle verschijnselen in de mond te melden zoals loszittende gebitselementen, pijn of zwelling.

#### 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.

#### Bot-, gewrichts- en/of spierpijn

Door patiënten die bisfosfonaten gebruiken, zijn bot-, gewrichts- en/of spierpijn gemeld. Sinds de introductie van het product zijn deze symptomen zelden ernstig en/of invaliderend geweest (zie rubriek 4.8). De tijd tot het intreden van deze symptomen varieerde van één dag tot enkele maanden na aanvang van de behandeling. Bij de meeste patiënten verdwenen de symptomen na stopzetting van de behandeling. In een subgroep traden na hernieuwde toediening van hetzelfde geneesmiddel of van een ander bisfosfonaat de symptomen weer op.

#### 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.

#### Huidreacties

Tijdens postmarketing gebruik zijn zelden ernstige huidreacties, waaronder Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse gemeld.

#### Gemiste dosis

Patiënten moeten de instructie krijgen dat als zij een dosis BONASOL drank vergeten, zij de ochtend nadat zij dit bemerkt hebben een dosiseenheid (100 ml) moeten innemen. Ze mogen geen twee doses op dezelfde dag innemen, maar moeten weer verdergaan met het innemen van een dosiseenheid per week, op de dag van de week die oorspronkelijk is gekozen.

#### Nierfunctiestoornis

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

#### Bot- en mineraalhuishouding

Ook andere oorzaken van osteoporose naast oestrogeendeficiëntie en ouder worden, moeten in overweging worden genomen.

Hypocalciëmie moet eerst worden gecorrigeerd voordat behandeling met alendroninezuur wordt ingesteld (zie rubriek 4.3). Ook andere aandoeningen die het mineraalmetabolisme beïnvloeden (zoals vitamine D-deficiëntie en hypoparathyreoïdie) moeten eerst adequaat worden behandeld. Bij patiënten met deze aandoeningen moeten het serumcalcium en verschijnselen van hypocalciëmie gedurende therapie met BONASOL drank worden gecontroleerd.

Vanwege het botmineraalverhogend effect van alendroninezuur kunnen dalingen van de calcium en -fosfaatwaarden in serum optreden, met name bij patiënten die glucocorticoiden gebruiken en bij wie calciumabsorptie kan zijn afgenomen. 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 (bijvoorbeeld hypoparathyreoïdie, vitamine D-deficiëntie en calciummalabsorptie). Zorgen voor voldoende inname van calcium en vitamine D is met name belangrijk bij patiënten die glucocorticoiden ontvangen.

#### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 0,15 volumeprocent ethanol (alcohol) per volume, dat wil zeggen maximaal 115 mg per dosis, wat gelijk is aan 3 ml bier of 1,3 ml wijn per dosis. Het is schadelijk voor alcoholisten. En bij groepen met een verhoogd risico, zoals patiënten met een leverziekte of met epilepsie, moet rekening worden gehouden met de alcohol in dit middel.

BONASOL drank bevat de kleurstof zonnegeel (E110), methylparahydroxybenzoesaat (E218) en propylparahydroxybenzoesaat (E216) die allergische reacties kunnen veroorzaken.

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

Wanneer voedsel en drank (inclusief mineraalwater), calciumsupplementen, antacida en sommige geneesmiddelen tegelijkertijd worden ingenomen, kunnen deze de absorptie van alendroninezuur beïnvloeden. Daarom moeten patiënten die alendroninezuur hebben ingenomen minstens een halfuur wachten voordat zij een ander geneesmiddel oraal innemen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Andere klinisch significante geneesmiddelinteracties worden niet verwacht. In de klinische onderzoeken ontving een aantal patiënten naast alendroninezuur ook oestrogenen (intravaginaal, transdermaal of oraal). Er werden geen bijwerkingen waargenomen die aan het gelijktijdig gebruik konden worden toegeschreven.

Omdat gebruik van NSAID's gepaard gaat met gastro-intestinale irritatie, moet bij gelijktijdig gebruik met alendronaat voorzichtigheid worden betracht.

Hoewel er geen specifiek interactieonderzoek is verricht, werd alendroninezuur in klinisch onderzoek gelijktijdig gebruikt met een breed scala van veel voorgeschreven geneesmiddelen zonder dat er aanwijzingen waren voor klinisch ongewenste interacties.

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

##### Zwangerschap

Er zijn geen of weinig toereikende gegevens over het gebruik van alendronaat bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren heeft reproductieve toxiciteit aangetoond. Bij drachtige ratten veroorzaakte alendroninezuur dystokie die samenhangt met hypocalciëmie (zie rubriek 5.3). Tijdens de zwangerschap mag BONASOL drank niet worden gebruikt.

#### Borstvoeding

Het is onbekend of alendronaat bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Een risico voor pasgeborenen/kinderen kan niet worden uitgesloten. Alendroninezuur mag niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

#### Vruchtbaarheid

Bisfosfonaten worden ingebouwd in de botmatrix, waaruit ze geleidelijk over een periode van jaren worden vrij gelaten. De hoeveelheid bisfosfonaat welke in het jonge volwassen bot is ingebouwd, en dus de hoeveelheid beschikbaar voor het vrijlaten in de systemische circulatie, is direct gerelateerd aan de dosering en de duur van het bisfosfonaatgebruik (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar ten aanzien van het foetale risico bij mensen. Echter, er bestaat een theoretisch risico op foetale schade, met name voor het skelet, indien een vrouw zwanger wordt na het beëindigen van een bisfosfonaat behandeling. De invloed op het risico van variabelen zoals de tijd tussen het stoppen van een bisfosfonaat behandeling, het specifieke gebruikte bisfosfonaat en de toedieningsweg (intraveneus versus oraal) is niet bestudeerd.

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

Alendroninezuur heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Echter, bepaalde bijwerkingen die zijn gemeld na gebruik van alendroninezuur kunnen van invloed zijn op de rijvaardigheid van een patiënt of het vermogen om machines te bedienen. De reactie op BONASOL drank kan individueel verschillen (zie rubriek 4.8).

### **4.8 Bijwerkingen**

In een één jaar durend onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose waren de totale veiligheidsprofielen voor alendroninezuur eenmaal per week tabletten (n=519) en alendroninezuur 10 mg/dag (n=370) hetzelfde.

In twee drie jaar durende onderzoeken die zo goed als identiek waren opgezet, waren de totale veiligheidsprofielen voor alendroninezuur 10 mg per dag en placebo bij postmenopauzale vrouwen hetzelfde (alendroninezuur 10 mg: n=196; placebo: n=397).

Bijwerkingen die door de onderzoekers werden gemeld als mogelijk, waarschijnlijk of zeker geneesmiddelgerelateerd worden hieronder weergegeven voor zover ze in het één jaar durende onderzoek voorkwamen bij >1% van elk van de behandelgroepen, of voor zover ze bij >1% van de patiënten die met alendronaat 10 mg/dag werden behandeld met een grotere incidentie voorkwamen dan bij patiënten die in de drie jaar durende onderzoeken een placebo ontvingen:

|  | <i>Het één jaar durende onderzoek</i>                     |   | <i>De drie jaar durende onderzoeken</i>          |                          |
|--|---|---|--|--------------------------|
|  | <i>Alendronine-zuur eenmaal per week tablet (n=519) %</i> | <i>Alendronine-zuur 10 mg per dag (N=370) %</i> | <i>Alendronine-zuur 10 mg per dag. (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                      |
| Obstipatie   | 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                      |
| Maagzweer  | 0,0   | 1,1   | 0,0  | 0,0                      |
| Slokdarmzweer  | 0,0   | 0,0   | 1,5  | 0,0                      |
| <i>Musculoskeletaal</i>                                  |   |   |  |                          |
| Musculoskeletale pijn (bot-, spier- en/of gewrichtspijn) | 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                      |

De volgende bijwerkingen zijn ook gemeld tijdens klinisch onderzoek en/of bij gebruik na het in de handel brengen:

Frequenties worden als volgt gedefinieerd: [Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$  met inbegrip van meldingen van geïsoleerde 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, duizeligheid<sup>†</sup>

Soms: dysgeusie<sup>†</sup>

**Oogaandoeningen:**

Soms: oogontsteking (uveïtis, scleritis, episcleritis)

**Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:**

Vaak: vertigo<sup>†</sup>

**Maagdarmstelselaandoeningen:**

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

Soms: misselijkheid, braken, gastritis, oesofagitis\*, oesofageale erosies\*, melena<sup>†</sup>

Zelden: oesofagusstrictuur\*, orofaryngeale ulceratie\*, perforaties, ulcera, bloedingen in het bovenste deel van het maagdarmkanaal (zie rubriek 4.4)

**Huid- en onderhuidaandoeningen:**

Vaak: alopecia<sup>†</sup>, pruritus<sup>†</sup>

Soms: uitslag, erytheem

Zelden: uitslag met lichtgevoeligheid, ernstige huidreacties waaronder Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse<sup>‡</sup>

**Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:**

Zeer vaak: pijn aan de skeletmusculatuur (bot-, spier- of gewrichtspijn)<sup>†</sup> (zie rubriek 4.4)

Vaak: gewrichtszwelling<sup>†</sup>

Zelden: osteonecrose van de kaak<sup>‡</sup> 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 van kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroiden en slechte mondhygiëne worden ook als risicofactor beschouwd; ernstige pijn aan de skeletmusculatuur (botten, spieren en gewrichten) (zie rubriek 4.4).

Atypische subtrochantere en femurschachtfracturen (bijwerking van bisfosfonaatklasse)<sup>⊥</sup> en stress fracturen van de proximale femorale schacht. (zie rubriek 4.4)

Zeer zelden: Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse).

**Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:**

Vaak: asthenie<sup>†</sup>, perifeer oedeem<sup>†</sup>

Soms: voorbijgaande symptomen als bij een acutefasereactie (myalgie, malaise en zelden, koorts), gewoonlijk optredend bij aanvang van de behandeling<sup>†</sup>.

<sup>†</sup>Frequentie in klinisch onderzoek was gelijk aan die in de geneesmiddel- en placebogroep

\* Zie rubrieken 4.2 en 4.4.

<sup>‡</sup> Deze bijwerking werd geïdentificeerd via postmarketing surveillance. De frequentie zelden werd geschat op basis van relevante onderzoeken.

<sup>⊥</sup> Geïdentificeerd via postmarketing surveillance



#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

### **4.9 Overdosering**

#### Symptomen

Door een orale overdosis kunnen hypocalciëmie, hypofosfatemie en bijwerkingen in het bovenste deel van het maagdkanaal veroorzaken, zoals last van de maag, zuurbranden, oesofagitis, gastritis of een ulcus ontstaan.

#### Behandeling

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over de behandeling van een overdosis met alendroninezuur. Om alendroninezuur te binden moeten melk of antacida worden gegeven. 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 categorie: Geneesmiddelen voor de behandeling van botziekten, bisfosfonaten.

ATC-code: M05B A04

#### Werkingsmechanisme

Het werkzame bestanddeel van BONASOL drank, alendroninezuur (als natriumalendronaattrihydraat) is een bisfosfonaat dat de door de osteoclasten veroorzaakte botafbraak remt zonder een direct effect op de botvorming. In preklinisch onderzoek is aangetoond 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.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Behandeling van postmenopauzale osteoporose*

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

De therapeutische equivalentie van alendroninezuur 70 mg eenmaal per week (n=519) en alendroninezuur 10 mg/dag (n=370) is aangetoond in een eenjarig onderzoek in meerdere centra bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose. De gemiddelde verhoging ten opzichte van de uitgangswaarde in BMD van de lumbale wervelkolom na een jaar was in de groep met eenmaal per week 70 mg 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 toename van de botmineraaldichtheid was in de groep met eenmaal per week 70 mg en in de groep met 10 mg/dag respectievelijk 2,3% en 2,9% aan

de femurhals en 2,9% en 3,1% aan de totale heup. De twee behandelgroepen kwamen met elkaar overeen voor wat betreft BMD-verhogingen op andere skeletplaatsen.

De effecten van alendroninezuur op de botmassa en fractuurincidentie bij postmenopauzale vrouwen zijn onderzocht in twee identiek opgezette onderzoeken naar de werkzaamheid (n=994) en in het Fracture Intervention Trial (FIT: n=6.459).

In de eerste onderzoeken naar de werkzaamheid waren de gemiddelde stijgingen van de botmineraaldichtheid (BMD) bij gebruik van alendroninezuur 10 mg/dag ten opzichte van placebo na 3 jaar 8,8%, 5,9% en 7,8% voor respectievelijk de wervelkolom, de femurhals en de trochanter. Ook de BMD van het lichaam als geheel nam significant toe. In vergelijking met de groep die met een placebo werd behandeld trad in de groep patiënten die met alendroninezuur werd behandeld een daling van 48% op voor wat betreft het ontstaan van één of meer wervelfracturen (alendroninezuur 3,2% vs. placebo 6,2%).

In de tweejarige verlenging van deze onderzoeken bleef de BMD van de wervelkolom en de trochanter toenemen, terwijl de BMD van de femurhals en het lichaam als geheel gelijk bleef. FIT omvatte twee placebogecontroleerde onderzoeken met dagelijkse toediening van alendroninezuur (5 mg per dag gedurende 2 jaar en 10 mg per dag gedurende 1 of 2 jaar extra).

- FIT 1: een driejarig onderzoek bij 2.027 patiënten die bij de uitgangssituatie minstens één wervel(compressie)fractuur hadden. In dit onderzoek verminderde dagelijks alendroninezuur de incidentie van > 1 nieuwe wervelfractuur met 47% (alendroninezuur 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 4.432 patiënten met een lage botmassa, maar zonder wervelfractuur bij aanvang. In dit onderzoek werd in de analyse van de subgroep osteoporotische vrouwen (37% van de gehele populatie die aan de bovengenoemde definitie van osteoporose voldoet) een significant verschil waargenomen in de incidentie van heupfracturen (alendroninezuur 1,0% vs. placebo 2,2%, een vermindering van 56%) en in de incidentie van > 1 wervelfractuur (2,9% vs. 5,8%, een vermindering van 50%).

#### Laboratoriumbevindingen

In klinisch onderzoek zijn asymptomatische, lichte en voorbijgaande daling van het serumcalcium en -fosfaat waargenomen bij respectievelijk ongeveer 18% en 10% van de patiënten die alendronaat 10 mg/dag gebruikten versus ongeveer 12% en 3% van hen die placebo gebruikten. De incidenties van daling van het serumcalcium naar < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) en het serumfosfaat naar 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) waren echter voor beide behandelgroepen vergelijkbaar.

#### Pediatrische patiënten:

Alendroninezuur is onderzocht in een kleine hoeveelheid patiënten van jonger dan 18 jaar met osteogenesis imperfecta. Er zijn onvoldoende gegevens om het gebruik van alendronaatnatrium bij deze groep patiënten met osteogenesis imperfecta te ondersteunen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

In vergelijking met een intraveneuze referentiedosis was bij vrouwen de gemiddelde biologische beschikbaarheid van alendroninezuur, oraal toegediend twee uur vóór een standaardontbijt op de nuchtere maag, 0,64% voor doses van 5 tot 70 mg. De biologische beschikbaarheid nam af tot een berekende 0,46% en 0,39% als alendroninezuur één uur respectievelijk een half uur vóór een standaardontbijt werd toegediend. In osteoporose-

onderzoeken was alendroninezuur effectief als het minstens 30 minuten vóór het eerste voedsel of drinken van de dag werd toegediend.

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

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

#### Distributie

Uit onderzoek bij ratten blijkt dat alendroninezuur na 1 mg/kg intraveneuze toediening zich eerst over de weke delen verdeelt, maar zich daarna snel opnieuw naar bot verdeelt of in de urine wordt uitgescheiden. Het gemiddelde steady-state-verdelingsvolume, exclusief bot, is bij de mens ten minste 28 liter.

De plasmaconcentraties van het geneesmiddel liggen na therapeutische orale doses beneden de detectiegrens (< 5 ng/ml). De eiwitbinding in het plasma is ongeveer 78%.

#### Biotransformatie

Er zijn geen aanwijzingen dat alendroninezuur wordt gemetaboliseerd bij mensen of dieren.

#### Eliminatie

Na een eenmalige intraveneuze dosis van [<sup>14</sup>C]-alendroninezuur 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 alendroninezuur 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 alendroninezuur uit het skelet.

Bij ratten wordt alendroninezuur 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 de mens zal verstoren.

#### Nierfunctiestoornis

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 alendroninezuur via de nieren bij patiënten met een nierfunctiestoornis verminderd zal zijn. Daarom valt bij patiënten met een nierfunctiestoornis een iets grotere accumulatie van alendroninezuur in het bot te verwachten (zie rubriek 4.2 'Dosering en wijze van toediening').

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

Niet-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 alendroninezuur 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**

Xanthaangom (E415)  
Natriumcyclamaat (E952)  
Sucralose (E955)  
Zonnegeel FCF (E100)  
Methylparahydroxybenzoaat (E218)  
Propylparahydroxybenzoaat (E216)  
Sinaasappelaroma dat ethanol en gebutyleerd hydroxyanisol bevat  
Gezuiverd water

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

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

Bewaren beneden 25°C

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

Doorzichtige fles van polyethyleentereftalaat (PET) met een verzegelde sluiting, bekleed met LDPE (polyethyleen met een lage dichtheid), in verpakkingen van 1, 2, 4 en 12 flessen. Elke fles bevat 100 ml oplossing.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Slechts voor éénmalig gebruik.  
Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Curaphar B.V.  
De Pinckart 54  
5674 CC  
Nuenen  
Nederland

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

RVG 105077

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 maart 2012

Datum van laatste verlenging: 1 oktober 2014

**10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 22 juni 2016.