

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Alendroninezuur CF 70 mg, tabletten	RVG 32307	
Natriumalendronaat trihydraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		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 met bekend effect:

Elke tablet bevat 135,51 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte tot gebroken witte, ovale tabletten. Lengte: 12,90 mm, breedte 7,25 mm.

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

Dosering

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

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.

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

Speciale patiëntgroepen

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.

Nierfunctiestoornis

Department of Regulatory Affairs	Date: 11-2021	Authorisation	Disk: JW050431	Rev. 16.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

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

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.

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Alleen voor orale inname.

Voor een goede absorptie van alendronaat:

moet Alendroninezuur CF 70 mg met alleen leidingwater worden ingenomen, ten minste een half uur voor het eerste eten of drinken of de eerste geneesmiddelen van die dag. Andere dranken (ook mineraalwater), voedsel en bepaalde geneesmiddelen kunnen de absorptie van alendronaat verminderen (zie rubriek 4.5).

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

- mag Alendroninezuur CF 70 mg alleen direct na het opstaan worden ingenomen met een vol glas leidingwater (niet minder dan 200 ml).
- moet Alendroninezuur CF 70 mg altijd in zijn geheel worden doorgeslikt. Patiënten dienen niet op de tablet te kauwen of deze fijn te maken of de tablet in de mond op te laten lossen vanwege de kans op orofaryngeale ulceratie.
- mogen patiënten niet gaan liggen totdat zij gegeten hebben, wat minimaal 30 minuten na inname van de tablet mag plaats vinden.
- mogen patiënten minstens 30 minuten na inname van Alendroninezuur CF 70 mg niet gaan liggen.
- dient Alendroninezuur CF 70 mg niet voor het slapen gaan of 's ochtends voor het opstaan ingenomen worden.

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 de werkzame stof, andere bisfosfonaten of een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Hypocalciëmie

Zie ook rubriek 4.4.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alendronaat kan plaatselijke irritatie aan de mucosa van het bovenste deel van het 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

Department of Regulatory Affairs	Date: 11-2021	Authorisation	Disk: JW050431	Rev. 16.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

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

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). Bij patiënten met een Barrett-slokdarm 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 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; 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). Patiënten moeten geïnformeerd worden 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 ulcera ventriculi en ulcera duodeni ontvangen, in sommige gevallen ernstig en met complicaties. Een oorzakelijk verband kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.8).

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, bestraling, corticosteroiden, angiogeneseremmers, roken
- voorgeschiedenis van gebitsaandoening, slechte mondhygiëne, periodontale aandoening, invasieve tandheelkundige ingrepen en slecht passende prothesen.

Bij patiënten met een slecht gebit moet vóór behandeling met orale 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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 11-2021	Authorisation	Disk: JW050431	Rev. 16.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

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

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

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 bifosfonaten 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 bifosfonaattherapie 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.

In de postmarketing periode zijn er zeldzame meldingen geweest van ernstige huidreacties inclusief Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse.

Patiënten moeten de instructie krijgen dat als zij een dosis alendroninezuur overslaan zij de volgende ochtend een tablet moeten innemen. Ze moeten niet twee tabletten op dezelfde dag innemen, maar op de gekozen dag het oorspronkelijke behandelingschema van 1 tablet per week hervatten.

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 11-2021	Authorisation	Disk: JW050431	Rev. 16.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

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

Omdat alendronaat het botmineraalgehalte verhoogt, kunnen verlagingen van het serumcalcium en -fosfaat optreden, vooral bij patiënten die glucocorticoïden 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).

Het is daarom met name bij patiënten die behandeld worden met gluco-corticosteroïden belangrijk dat zij een voldoende calcium en vitamine D inname hebben.

Hulpstoffen

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

Natrium: Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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 en 5.2).

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 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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 aan hypocalciëmie gerelateerde dystokie (zie rubriek 5.3).

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 zijn gemeld, kunnen bij sommige patiënten van invloed zijn op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. De individuele reactie op alendroninezuur kan variëren (zie rubriek 4.8).

Department of Regulatory Affairs	Date: 11-2021	Authorisation	Disk: JW050431	Rev. 16.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

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

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/dag (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/dag 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/dag 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/dag (n=370)</i>	<i>Alendronaat 10 mg/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
Opgezetten buik	1.0	1.4	1.0	0.8
Constipatie	0.8	1.6	3.1	1.8
Diarree	0.6	0.5	3.1	1.8
Dysfagie	0.4	0.5	1.0	0.0
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>				
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: overgevoelighedsreacties waaronder urticaria en angio-oedeem.

Department of Regulatory Affairs	Date: 11-2021	Authorisation	Disk: JW050431	Rev. 16.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden: symptomatische hypocalciëmie, vaak in samenhang met predisponerende aandoeningen[§].

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid[†].

Soms: dysgeusie[†].

Oogaandoeningen

Soms: oogontsteking (uveïtis, scleritis, episcleritis).

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: vertigo[†].

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

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: buikpijn, dyspepsie, constipatie, diarree, winderigheid, oesofagusulcus*, dysfagie*, opgezette buik, zure reflux.

Soms: misselijkheid, braken, gastritis, oesofagitis*, oesofageale erosies*, melena[†].

Zelden: oesofageale strictuur*, orofaryngeale ulceratie*, bovenste GI-PUBs (perforaties, ulcera, bloedingen)[§].

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: alopecia[†], pruritis[†].

Soms: uitslag, erytheem.

Zelden: uitslag met lichtgevoeligheid, ernstige huidreacties waaronder Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse[†].

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer vaak: musculoskeletale (bot, spier of gewricht) pijn die soms ernstig kan zijn^{†§}.

Vaak: gewrichtszwelling[†].

Zelden: osteonecrose van de kaak^{†§}, atypische subtrochantere en femurschachtfracturen (bijwerking van de bifosfonaatklasse)[⊥].

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie[†], perifeer oedeem[†].

Soms: voorbijgaande symptomen als bij een acutefasereactie (myalgie, malaise en zelden koorts), vaak bij instellingaanvang van de behandeling[†].

[§]Zie rubriek 4.4

[†]Frequentie in klinisch onderzoek was gelijk aan die in de geneesmiddel- en placebogroep

^{*}Zie rubrieken 4.2 en 4.4

[‡]Deze bijwerking werd geïdentificeerd via postmarketing surveillance. De frequentie zelden werd geschat op basis van relevante klinische onderzoeken.

[⊥]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.

4.9 Overdosering

Department of Regulatory Affairs	Date: 11-2021	Authorisation	Disk: JW050431	Rev. 16.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

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

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 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

Werkingsmechanisme

Het werkzame bestanddeel van dit geneesmiddel, 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.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Behandeling van postmenopauzale osteoporose

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

De therapeutische equivalentie van 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 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 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).

Department of Regulatory Affairs	Date: 11-2021	Authorisation	Disk: JW050431	Rev. 16.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

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

- 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 ≥ 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 ≥ 1 wervelfractuur (2,9 % vs. 5,8 %, een vermindering van 50 %).

Pediatrische patiënten

Alendronaat is bij een klein aantal patiënten onder de 18 jaar met osteogenesis imperfecta onderzocht. Er zijn onvoldoende resultaten om gebruik bij pediatrische patiënten met osteogenesis imperfecta te ondersteunen.

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%.

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 (¹⁴C)-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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 11-2021	Authorisation	Disk: JW050431	Rev. 16.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

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

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

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Triplex blisters (PVC/PE/PVDC/Al): 4 jaar

Aluminium sachets: 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, 14, 24 en 40 tabletten of aluminium sachets met 2, 4, 8, 12, 14, 24, 40 en 100 tabletten.

Niet alle verpakkingsgroottes hoeven op de markt te worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Department of Regulatory Affairs	Date: 11-2021	Authorisation	Disk: JW050431	Rev. 16.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Alendroninezuur CF 70 mg, tabletten	RVG 32307	
Natriumalendronaat trihydraat		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-11

Centrafarm B.V.
Van de Reijtsstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG nummer: 32307

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 oktober 2005
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 3 december 2009

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 3 februari 2022

Department of Regulatory Affairs	Date: 11-2021	Authorisation	Disk: JW050431	Rev. 16.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------