

1.3.1.1 Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alendroninezuur Accord 10mg Tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10mg alendroninezuur (als natriumalendronaat)

Hulpstoffen: Elke tablet bevat 38,867 mg watervrij lactose

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte tot gebroken witte ovale, biconvexe tabletten met de opdruk '10' aan de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicatie

- Behandeling van postmenopauzale osteoporose. Alendroninezuur vermindert het risico van wervel- en heupfracturen.
- Behandeling van osteoporose bij mannen met verhoogd risico op fracturen. Vermindering van de incidentie van vertebrale fracturen is aangetoond, maar niet van non-vertebrale fracturen.
- Preventie van door glucocorticoïden veroorzaakte osteoporose.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Alleen voor oraal gebruik.

Behandeling van postmenopauzale osteoporose:
De aanbevolen dosering is 10 mg eenmaal daags.

Behandeling van osteoporose bij mannen:
De aanbevolen dosering is 10 mg eenmaal daags.

Preventie van door glucocorticoïden veroorzaakte osteoporose:
Voor postmenopauzale vrouwen die niet worden behandeld met oestrogenen, is de aanbevolen dosering één tablet van 10 mg per dag. Voor andere populaties zie Samenvatting van de productkenmerken voor preparaten die 5 mg alendronaat bevatten.

Voor verkrijgen van toereikende absorptie van alendronaat: Alendroninezuurtabletten moeten 's ochtends meteen na het opstaan op een lege maag worden ingenomen, alleen met leidingwater, minimaal 30 minuten vóór de eerste maaltijd, drinken of andere medicatie van die dag. Andere dranken (inclusief mineraalwater), eten 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 zodoende vermindering van het risico op lokale irritatie/bijwerkingen en irritatie/bijwerkingen in de slokdarm (zie rubriek 4.4)

- Alendroninezuurtabletten dienen alleen bij het opstaan te worden ingenomen, met een vol glas water (niet minder dan 200 ml).
- Alendroninezuurtabletten moeten heel worden ingeslikt. De patiënt mag de tabletten niet kauwen, zuigen of in de mond uiteen laten vallen vanwege het risico op orofaryngeale ulceratie.
- Patiënten mogen niet gaan liggen tot na de eerste maaltijd van de dag, die minimaal 30 minuten na inname van de tablet plaats mag vinden.
- Patiënten mogen tot minstens 30 minuten na de inname van alendroninezuurtabletten niet gaan liggen.
- Alendroninezuurtabletten mogen niet worden ingenomen voor het slapen gaan of 's ochtends voor het opstaan.

Patiënten moeten calcium en vitamine D suppletie krijgen als hun dieet ontoereikend is (zie rubriek 4.4).

Gebruik bij ouderen: In klinische studies was er geen leeftijdsgerelateerd verschil met betrekking tot de werkzaamheid of het veiligheidsprofiel van alendronaat. Daarom hoeft de dosering bij ouderen niet aangepast te worden.

Toepassing bij gestoorde nierfunctie:

Bij patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van meer dan 35 ml/min hoeft de dosering niet aangepast te worden. Alendronaat wordt niet aangeraden voor patiënten met een verminderde nierfunctie als de GFR minder dan 35 ml/min is, omdat hiermee geen ervaring is.

Toepassing bij gestoorde leverfunctie:

Er is geen dosisaanpassing nodig.

Gebruik bij kinderen (jonger dan 18 jaar): Het gebruik van alendroninezuur is onderzocht in een klein aantal patiënten van jonger dan 18 jaar met osteogenesis imperfecta. Er zijn te weinig gegevens bekend om het gebruik van dit middel bij kinderen te verantwoorden.

4.3 Contra-indicaties

Alendroninezuurtabletten zijn gecontraïndiceerd bij:

- Afwijkingen aan de oesofagus en andere factoren die de lediging van de oesofagus kunnen vertragen, zoals strictuur of achalasia.
- Niet minstens 30 minuten rechtop kunnen staan of zitten.
- Overgevoeligheid voor alendroninezuur of voor één van de hulpstoffen.
- Hypocalciëmie (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alendroninezuur kan plaatselijke irritatie aan de mucosa van het bovenste deel van het maagdarmkanaal veroorzaken. Omdat er een risico is op verergering van de onderliggende ziekte, moet voorzichtigheid worden betracht als alendroninezuur wordt gegeven aan patiënten met een actieve aandoening aan het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal, zoals dysfagie, aandoening van de oesofagus, gastritis, duodenitis of ulcera, of in geval van recente (in het afgelopen jaar) ernstige gastro-intestinale aandoeningen zoals ulcus pepticum, actieve gastro-intestinale bloeding of chirurgie aan het bovenste deel van het spijsverteringskanaal anders dan pyloroplastiek (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met een bekende Barrett-slokdarm, moeten voorschrijvers per patiënt op individuele basis rekening houden met de voordelen en de potentiële risico's van alendronaat.

Bij met alendroninezuur behandelde patiënten zijn bijwerkingen aan de oesofagus gemeld (waarvan sommige ernstig waren en ziekenhuisopname noodzakelijk was), zoals oesofagitis, oesofagus-ulcera en oesofagus-erosies, in zeldzame gevallen gevolgd door oesofagusstrictuur of -perforatie. Daarom dient de arts alert te zijn op tekenen of symptomen van een mogelijke reactie aan de oesofagus. Patiënten moeten de instructie krijgen om het gebruik van alendroninezuur te staken en zich onder medische behandeling te stellen als zij symptomen van oesofageale irritatie krijgen, zoals dysfagie, pijn bij het slikken of retrosternale pijn, of nieuw/verergerd zuurbranden.

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

Hoewel er in grootschalig klinisch onderzoek geen verhoogd risico is geconstateerd, zijn er na de introductie van het geneesmiddel zeldzame gevallen van ulcera ventriculi en ulcera duodeni gerapporteerd, in sommige gevallen ernstig en met complicaties. Er is echter geen oorzakelijk verband aangetoond.

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

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

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

De behandelend 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.

Bij patiënten die langdurig met alendroninezuur zijn behandeld, zijn stressfracturen (ook insufficiëntiefracturen genoemd) van de proximale femurschacht gemeld (tijd tot voorval varieerde in de meeste gevallen van 18 maanden tot 10 jaar). De fracturen traden op na minimaal of geen trauma en soms kregen patiënten pijn in de dij, weken of maanden voor het optreden van een volledige femorale fractuur, vaak samen met kenmerken van stressfracturen bij beeldvormend onderzoek. De fracturen waren in veel gevallen bilateraal; daarom moet de contralaterale femur worden onderzocht bij patiënten die met bisfosfonaten worden behandeld en een proximale femurfractuur hebben opgelopen. Ook is slechte genezing van deze fracturen gemeld. In de periode dat de patiënt beoordeeld wordt, is het, afhankelijk van een individuele afweging van de voordelen en risico's, aan te raden de behandeling met bisfosfonaten stop te zetten.

Bot-, gewrichts- en/of spierpijn is gemeld bij patiënten die bisfosfonaten kregen. De post-marketingervaring is dat deze symptomen zelden ernstig en/of invaliderend zijn (zie rubriek 4.8). De latentietijd van de symptomen varieerde van één dag tot enkele maanden na het begin van de behandeling. Bij de meeste patiënten verdwenen de symptomen na staken van de behandeling. Bij een subgroep van de patiënten traden de symptomen weer op als de patiënt aan hetzelfde geneesmiddel of een ander bisfosfonaat werd blootgesteld.

Alendroninezuurtabletten worden niet aangeraden voor patiënten met een verminderde nierfunctie als de GFR minder dan 35 ml/min is (zie rubriek 4.2). Andere oorzaken van osteoporose dan oestrogeendeficiëntie, ouder worden en gebruik van glucocorticoïden moeten in overweging worden genomen.

Hypocalciëmie moet eerst worden verholpen voordat therapie 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 alendroninezuur gecontroleerd worden.

Vanwege het positieve effect van alendroninezuur op de toename van botmineralisatie kunnen verlagingen van het serumcalcium en serumfosfaat optreden, met name bij patiënten die glucocorticoïden gebruiken en bij wie de calciumabsorptie kan zijn afgenomen. Deze zijn over het algemeen gering en asymptomatisch. Er is echter in zeldzame gevallen melding gemaakt van symptomatische hypocalciëmie, die in sommige gevallen ernstig was en meestal voorkwam bij patiënten met predisponerende aandoeningen (zoals hypoparathyreoïdie, vitamine-D-deficiëntie en calciummalabsorptie).

Het is daarom vooral belangrijk dat patiënten die glucocorticosteroïden krijgen, voldoende calcium en vitamine D binnenkrijgen.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer calciumsupplementen, antacida en sommige orale geneesmiddelen tegelijkertijd worden ingenomen, kunnen deze de absorptie van alendroninezuur beïnvloeden. Daarom moeten patiënten die alendroninezuurtabletten hebben ingenomen, minstens 30 minuten wachten voordat zij andere orale medicatie gebruiken.

Er worden geen andere klinisch belangrijke geneesmiddeleninteracties verwacht. In twee klinische studies van respectievelijk één en twee jaar bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose werd het gelijktijdig gebruik van HRT (oestrogeen ± progesteron) en alendroninezuurtabletten onderzocht. In de klinische studies ontving een aantal patiënten naast alendroninezuur ook oestrogeen (intravaginaal, transdermaal of oraal). Er werden geen bijwerkingen waargenomen die aan het gelijktijdig gebruik konden worden toegeschreven.

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

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik tijdens de zwangerschap

De gegevens over het gebruik van alendroninezuur door zwangere vrouwen zijn ontoereikend. Bij dierstudies zijn geen directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling of postnatale ontwikkeling waargenomen. Alendroninezuur, toegediend aan drachtige ratten, veroorzaakte dystokie die samenhangt met hypocalciëmie (zie rubriek 5.3). Gezien de indicatie moet alendroninezuur niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Gebruik tijdens borstvoeding

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

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

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).

4.8 Bijwerkingen

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

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

Bijwerkingen die door de onderzoekers werden gemeld als mogelijk, waarschijnlijk of zeker met het geneesmiddel samenhangend, worden hieronder genoemd als zij optraden bij $\geq 1\%$ in een van de behandelingsgroepen in de eenjarige studie of bij $\geq 1\%$ van de patiënten die werden behandeld met alendroninezuur 10 mg per dag en met een hogere incidentie dan bij patiënten die placebo kregen tijdens de driejarige studies.

	De eenjarige studie		Driejarige studies	
	Alendroninezuur eenmaal per week 70 mg (n = 519) %	Alendroninezuur 10 mg/dag (n = 370) %	Alendroninezuur 10 mg/dag (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
<i>Maagdarmstelsel</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
ulcus oesofagi	0.0	0.0	1.5	0.0
<i>Skeletspierstelsel</i>				
skeletspierstelsel pijn (bot, spier of gewricht)	2.9	3.2	4.1	2.5
spierkramp	0.2	1.1	0.0	1.0
<i>Neurologisch</i>				
hoofdpijn	0.4	0.3	2.6	1.5

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

[Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$ onbekend) (kan niet geschat worden aan de hand van de beschikbare gegevens)]

Immuunsysteemaandoeningen:

Zelden: overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria en angio-oedeem

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zelden: symptomatische hypocalciëmie, vaak samengaand met predisponerende aandoeningen. (Zie rubriek 4.4.)

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: hoofdpijn

Oogaandoeningen:

Zelden: uveïtis, scleritis, episcleritis

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: buikpijn, dyspepsie, constipatie, diarree, flatulentie, ulcus oesofagi*, dysfagie*, opgezette buik, zure reflux.

Soms: misselijkheid, braken, gastritis, oesofagitis*, oesofaguserosies, melaena

Zelden: oesofagusstrictuur*, orofaryngeale ulceratie*, PUBs (perforatie, ulcus, bloeding) in het bovenste deel van het maagdarmstelsel (zie rubriek 4.4)

*Zie rubriek 4.2 en 4.4

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: uitslag, pruritus, erytheem

Zelden: uitslag met fotosensitiviteit

Zeer zelden en geïsoleerde gevallen: geïsoleerde gevallen van ernstige huidreacties, waaronder Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Vaak: skeletspierstelsel pijn (bot, spier of gewricht)

Zelden: Osteonecrose van de kaak is gemeld bij patiënten die behandeld werden met bisfosfonaten. De meerderheid van de meldingen is afkomstig van kankerpatiënten, maar zulke gevallen zijn ook gemeld bij patiënten die behandeld werden voor

osteoporose. Osteonecrose van de kaak komt meestal voor in samenhang met tandextractie en/of plaatselijke infectie (waaronder osteomyelitis). Diagnose van kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroiden en slechte mondhygiëne worden ook beschouwd als risicofactoren; ernstige skeletspierstelselpijn (bot, spier of gewricht). (Zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zelden: Voorbijgaande symptomen als bij een acute fase reactie (myalgie, malaise en in zeldzame gevallen koorts), gewoonlijk bij instelling van de behandeling.

Na het in de handel brengen zijn de volgende bijwerkingen gemeld (frequentie onbekend):

Zenuwstelselaandoeningen: duizeligheid, dysgeusie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen: vertigo

Huid- en onderhuidaandoeningen: alopecia

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen: zwellen van gewrichten, stressfracturen van de proximale femurschacht (zie rubriek 4.4).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: asthenie, perifeer oedeem

Laboratoriumwaarden

In klinisch onderzoek zijn asymptomatische, lichte en voorbijgaande verlagingen van serumcalcium en serumfosfaat waargenomen bij ongeveer 18% resp. 10% van de patiënten die 10 mg alendroninezuur per dag gebruikten versus respectievelijk 12% en 3% van hen die placebo gebruikten. De incidenties van verlaging van het serumcalcium naar $<8,0$ mg/dl (2,0 mmol/l) en het serumfosfaat naar $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) waren echter voor beide behandelingsgroepen vergelijkbaar.

4.9 Overdosering

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over overdosering met alendroninezuur. Een orale overdosis kan hypocalciëmie, hypofosfatemie en bijwerkingen op het bovenste deel van het maagdarmkanaal, zoals last van de maag, zuurbranden, oesofagitis, gastritis of een ulcus tot gevolg hebben. Om alendroninezuur te binden moet 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: Geneesmiddelen die invloed hebben op de botstructuur en botmineralisatie, bisfosfonaten.

ATC code: M05BA04

Alendroninezuur is een bisfosfonaat dat de door de osteoclasten veroorzaakte botresorptie remt zonder een direct effect op de botvorming. Het bot dat tijdens behandeling met alendroninezuur wordt gevormd is van een normale kwaliteit.

Behandeling van postmenopauzale osteoporose

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

In de initiële werkzaamheidstudies waren de gemiddelde verhogingen van de botmineraaldichtheid (BMD) met 10 mg alendroninezuur per dag ten opzichte van placebo na 3 jaar 8,8%, 5,9% en 7,8% voor respectievelijk de wervelkolom, femurhals en trochanter. De BMD van het lichaam als geheel nam ook significant toe. Bij met alendroninezuur behandelde patiënten was het deel van de patiënten die één of meer wervelfracturen kregen met 48% verminderd in vergelijking tot patiënten die placebo kregen. In de tweejarige verlenging van deze studies bleef de BMD van de wervelkolom en de trochanter toenemen. Tevens bleef de BMD van de femurhals en het gehele lichaam behouden.

De FIT-studie omvatte twee placebo-gecontroleerde studies: een driejarig onderzoek bij 2027 patiënten die bij aanvang minstens één wervel(compressie)fractuur hadden, en een vierjarig onderzoek bij 4432 patiënten met lage botmassa maar zonder wervelfractuur bij aanvang. Van deze 4.432 patiënten had 37% osteoporose, gedefinieerd als een BMD van de femurhals van minstens 2,5 standaarddeviaties onder het gemiddelde voor jonge volwassen vrouwen. Bij alle FIT-patiënten met osteoporose uit beide studies verminderde alendroninezuur de incidentie van: ≥ 1 nieuwe wervelfractuur met 48%, meerdere wervelfracturen met 87%, ≥ 1 pijnlijke wervelfractuur met 45%, pijnlijke botbreuken met 31% en heupfractuur met 54%.

Algemeen genomen tonen deze resultaten aan dat alendroninezuur consequent werkzaam is in de vermindering van de incidentie van fracturen, waaronder wervel- en heupfracturen – de met osteoporose in verband gebrachte fracturen die voor de grootste morbiditeit zorgen.

Gelijktijdig gebruik met oestrogeen/hormoontherapie (HRT)

In een tweejarige studie bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose en een eerdere hysterectomie, werden de effecten onderzocht op BMD van behandeling met alendroninezuurtabletten 10 mg eenmaal daags en geconjugeerd oestrogeen (0,625 mg/dag), apart of in combinatie. Na twee jaar was de verhoging ten opzichte van baseline in BMD van de lumbale wervelkolom beduidend groter in de groep met combinatietherapie (8,3%) dan met oestrogeen of alendroninezuurtabletten alleen (beide 6,0%).

In een eenjarige studie bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose werden de effecten onderzocht op BMD bij bestaande behandeling (minstens een jaar) met stabiele doseringen HRT (oestrogeen ± progesteron), als daarbij behandeling met alendroninezuurtabletten werd ingesteld. Na de toevoeging van alendroninezuurtabletten 10 mg eenmaal daags aan HRT werden na één jaar beduidend grotere verhogingen van BMD van de lumbale wervelkolom aangetoond (3,7%) vs. HRT alleen (1,1%). Bij deze studies werden ook significante verhogingen of gunstige ontwikkelingen aangetoond in BMD voor de heup, femurhals en trochanter bij combinatietherapie in vergelijking met HRT alleen. Er werd geen significant effect aangetoond op de BMD van het lichaam als geheel.

Behandeling van osteoporose bij mannen

In een tweejarige studie is de werkzaamheid van alendroninezuurtabletten 10 mg eenmaal daags bij mannen met osteoporose (leeftijd 31-87 jaar, gemiddeld 63) aangetoond. Na twee jaar waren de gemiddelde verhogingen in BMD bij mannen die alendroninezuurtabletten 10 mg/dag kregen toegediend in vergelijking tot mannen die placebo kregen als volgt: lumbale wervelkolom 5,3%; femurhals 2,6%; trochanter 3,1%; totale BMD 1,6%. Alendroninezuurtabletten waren effectief ongeacht leeftijd, ras, gonadale functie, uitgangswaarde voor botmetabolisme of uitgangswaarde voor BMD. Net als in de veel grotere studies bij postmenopauzale vrouwen verminderde alendroninezuurtabletten 10 mg/dag bij deze 127 mannen de incidentie van nieuwe wervelfracturen (beoordeeld met kwantitatieve radiografie) in vergelijking met placebo (0,8% respectievelijk 7,1%) en als gevolg daarvan ook het lengteverlies (-0,6 mm respectievelijk -2,4 mm).

Door glucocorticoïden veroorzaakte osteoporose

De werkzaamheid van alendroninezuurtabletten 5 en 10 mg per dag bij mannen en vrouwen die minstens 7,5 mg/dag prednison (of equivalent gebruiken), is aangetoond in twee studies. Na twee jaar behandeling was de BMD-toename van de wervelkolom (in vergelijking tot placebo) met alendroninezuurtabletten 5 en 10 mg/dag 3,7% respectievelijk 5,0%. Significante toename in BMD werd ook waargenomen in de femurhals, trochanter en in het lichaam als geheel. Bij postmenopauzale vrouwen die niet met oestrogeen werden behandeld, werden grotere toenames in BMD van de lumbale wervelkolom en de trochanter waargenomen bij vrouwen die 10 mg alendroninezuurtabletten per dag kregen toegediend dan bij vrouwen die 5 mg per dag kregen. Alendroninezuurtabletten waren effectief ongeacht de dosering of de duur van de behandeling met glucocorticoïden. Uit samengevoegde gegevens van drie doseringsgroepen (twee jaar lang 5 of 10 mg, of een jaar lang 2,5 mg en vervolgens een jaar lang 10 mg) bleek dat er na twee jaar een significante afname was in de incidentie van nieuwe wervelfracturen (alendroninezuur 0,7% vs. placebo 6,8%).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Vergeleken met een intraveneuze (IV) referentiedosis was de biologische beschikbaarheid van alendroninezuurtabletten toegediend twee uur voor een gestandaardiseerd ontbijt op de nuchtere maag, bij vrouwen 0,7% voor doses van 5 tot

40 mg. De orale biologische beschikbaarheid bij mannen (0,6%) was vergelijkbaar met die bij vrouwen. De biologische beschikbaarheid nam af naar een geschatte 0,46% en 0,39% als alendroninezuurtabletten een uur respectievelijk een half uur voor een gestandaardiseerd ontbijt werden toegediend. In osteoporosestudies waren alendroninezuurtabletten effectief als ze minstens 30 minuten voor het eerste voedsel of drinken van de dag werden toegediend.

Als alendroninezuurtabletten gelijk met of tot twee uur na een gestandaardiseerd ontbijt werden 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 (20 mg driemaal daags gedurende vijf dagen) geen klinisch significante verandering van de orale biologische beschikbaarheid van alendroninezuur (een gemiddelde toename in de orde van 20 tot 44%).

Distributie

Studies bij ratten tonen aan dat alendroninezuurtabletten, na intraveneuze toediening van 1 mg/kg, tijdelijk gedistribueerd worden naar de weke weefsels, maar daarna snel herverdeeld worden naar het bot of in de urine wordt uitgescheiden. Het gemiddelde steady-state verdelingsvolume, exclusief bot, is bij mensen ten minste 28 liter. De plasmaconcentraties van het geneesmiddel na therapeutische orale doses liggen beneden de analytische detectiegrens (<5 ng/ml). De eiwitbinding in het plasma bij de mens is ongeveer 78%.

Biotransformatie

Er zijn geen aanwijzingen dat alendroninezuur wordt gemetaboliseerd bij mens of dier.

Eliminatie

Na een eenmalige intraveneuze dosis van [¹⁴C] alendroninezuurtabletten 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 alendroninezuurtabletten 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 meer dan tien jaar geschat, wat de vrijgifte van alendroninezuur uit het skelet weergeeft. Bij ratten worden alendroninezuurtabletten 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 alendroninezuur via de nieren bij patiënten met een gestoorde nierfunctie verminderd zal zijn. Daarom valt

bij patiënten met een verstoorde nierfunctie (zie rubriek 4.2) een iets grotere accumulatie van alendroninezuur in het bot te verwachten.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

De conventionele studies naar veiligheid, farmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeniteit gaven geen aanwijzingen voor bijzondere risico's bij de mens. Studies met vrouwelijke ratten lieten zien dat behandeling met alendroninezuur tijdens de zwangerschap samenhangt met dystokie, wat gerelateerd is aan hypocalciëmie. Studies waarin aan ratten hoge doses waren gegeven, lieten een toegenomen incidentie van onvolledige foetale botvorming zien. De relevantie voor de mens is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij lactose
Microkristallijne cellulose (E460)
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Bijzondere maatregelen voor de bewaring

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Opake, witte PVC/ALU doordrukstrip
Verpakkingsgrootte: 14 tabletten, 28 tabletten, 30 tabletten, 50 tabletten, 56 tabletten, 84 tabletten, 90 , 98 , 112 of 140 tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. REGISTRATIEHOUDER

Accord Healthcare Limited
Sage House,

319 Pinner Road,
North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF,
Verenigd Koninkrijk

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

Alendroninezuur Accord 10mg Tabletten: RVG 100473

**9. DATUM VAN EERSTE REGISTRATIE/HERNIEUWING VAN DE
REGISTRATIE**

5 Januari 2009.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging: 17 mei 2011, betreft rubriek 4.4, 4.5, 4.7 en 4.8