

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alendroninezuur Aurobindo 10 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg alendroninezuur (overeenkomend met 13,052 mg natriumalendronaat trihydraat).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot gebroken-witte, ronde, dubbelbolle, niet-omhulde tabletten waarin aan de ene kant een 'F' en aan de andere kant '18' is gegraveerd. De tabletten zijn 5 mm in diameter.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van postmenopauzale osteoporose. Alendronaat vermindert het risico van vertebrale en heupfracturen.
- Behandeling van osteoporose bij mannen met verhoogd risico op fracturen. Een vermindering van het optreden van vertebrale fracturen is aangetoond, maar geen vermindering van niet-vertebrale fracturen.
- Profylaxe van door glucocorticoïden geïnduceerde osteoporose.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

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

Behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen

De aanbevolen dosering is één tablet 10 mg per dag.

Behandeling van osteoporose bij mannen

De aanbevolen dosering is één tablet 10 mg per dag.

Profylaxe van door glucocorticoïden geïnduceerde osteoporose

De aanbevolen dosering voor postmenopauzale vrouwen, die niet met oestrogenen worden behandeld is één tablet 10 mg per dag.

Voor een goede absorptie van alendronaat:

moet Alendroninezuur Aurobindo alleen met kraanwater worden ingenomen, ten minste een halfuur voor het eerste eten, 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 de kans op lokale en oesofageale irritaties/bijwerkingen te verminderen (zie rubriek 4.4):

- mag Alendroninezuur Aurobindo alleen direct na het opstaan worden ingenomen met een vol glas water (niet minder dan 200 ml).
- dient de patiënt Alendroninezuur Aurobindo heel door te slikken. De patiënt dient niet op de tablet te kauwen, deze fijn te maken of de tablet in de mond op te laten lossen vanwege de kans op orofaryngeale ulceratie.
- mag de patiënt niet gaan liggen totdat deze gegeten heeft, wat minimaal 30 minuten na inname van de tablet plaats mag vinden.
- mag de patiënt tot 30 minuten na inname van Alendroninezuur Aurobindo niet gaan liggen.
- dient Alendroninezuur Aurobindo niet voor het slapen gaan of 's ochtends voor het opstaan ingenomen te worden.

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

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

Gebruik bij nierfunctiestoornis: Bij patiënten met een GFR van meer dan 35 ml/min hoeft de dosering niet te worden aangepast. Alendronaat wordt niet aanbevolen voor patiënten met een nierfunctiestoornis waarbij de GFR minder is dan 35 ml/min, omdat hier onvoldoende ervaring mee is.

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

4.3 Contra-indicaties

- Afwijkingen aan de oesofagus en andere factoren die de lediging van de slokdarm kunnen vertragen, zoals strictuur of achalasia.
- Niet ten minste 30 minuten rechtop kunnen staan of zitten.
- Overgevoeligheid voor alendronaat of voor één van de hulpstoffen.
- Hypocalciëmie
- Zie ook rubriek 4.4, "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik".

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alendronaat kan plaatselijke irritatie aan de mucosa van het bovenste deel van het maag-darmkanaal veroorzaken. Omdat er een kans bestaat dat de onderliggende ziekte verergert, moet voorzichtigheid worden betracht als alendronaat wordt gegeven aan patiënten met een actieve aandoening van het bovenste deel van het maag-darmkanaal, zoals dysfagie, een aandoening van de oesofagus, gastritis, duodenitis en ulcera. Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met een recente voorgeschiedenis (in het afgelopen jaar) van gastro-intestinaal lijden zoals ulcus pepticum, of actieve gastro-intestinale bloeding, of chirurgie aan het bovenste deel van het maag-darmkanaal 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 symptomen die kunnen wijzen op een mogelijke reactie aan de oesofagus.

Patiënten moeten de instructie krijgen om het gebruik van alendronaat 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, 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 worden geïnformeerd dat bij het niet opvolgen van deze instructies de kans op oesofageale problemen kan toenemen.

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

Er is melding gemaakt van osteonecrose van de kaak, in het algemeen samenhangend met het trekken van tanden en/of lokale infectie (waaronder osteomyelitis), bij kankerpatiënten met behandelingsschema's die primair intraveneus toegediende bisfosfonaten omvatten. Veel van deze patiënten kregen ook chemotherapie en corticosteroïden. Osteonecrose van de kaak is ook gemeld bij osteoporosepatiënten 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, corticosteroïden, 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.

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.

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.

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

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

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

Andere oorzaken van osteoporose dan oestrogendeficiëntie en leeftijd moeten in overweging worden genomen.

Hypocalciëmie moet worden gecorrigeerd alvorens behandeling met alendronaat wordt ingesteld (zie rubriek 4.3).

Ook andere aandoeningen die het mineraalmetabolisme beïnvloeden (zoals vitamine-D-deficiëntie en hypoparathyroidie) moeten eerst adequaat worden behandeld. Bij patiënten met deze aandoeningen moeten het serumcalcium en verschijnselen van hypocalciëmie gecontroleerd worden gedurende behandeling met Alendroninezuur Aurobindo.

Omdat alendronaat het botmineraalgehalte verhoogt, kunnen verlagingen van het serumcalcium en -fosfaat optreden, met name bij patiënten die glucocorticoiden gebruiken en bij wie de calciumabsorptie kan zijn afgenomen. De genoemde verlagingen zijn gewoonlijk gering en asymptomatisch. In zeldzame gevallen is echter melding gemaakt van symptomatische hypocalciëmie, die in enkele gevallen ernstig was en meestal voorkwam bij patiënten met predisponerende aandoeningen (bijv. hypoparathyroidie, vitamine-D-deficiëntie en calciummalabsorptie). Vooral patiënten die glucocorticoiden krijgen, moeten erop toezien dat zij voldoende calcium en vitamine D binnenkrijgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer voedsel en drank (ook mineraalwater), calciumsupplementen, antacida en sommige geneesmiddelen voor oraal gebruik gelijktijdig worden ingenomen, kunnen deze de absorptie van alendronaat beïnvloeden. Daarom moeten patiënten na inname van alendronaat minstens een halfuur wachten voordat zij een ander geneesmiddel innemen (zie rubriek 4.2 en 5.2).

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

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

Hoewel er geen specifieke onderzoeken naar interacties zijn uitgevoerd, werd alendronaat in klinisch onderzoek gelijktijdig gebruikt met een breed scala aan veel voorgeschreven geneesmiddelen. Dit leverde geen aanwijzingen voor klinisch ongunstige interacties op.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gebruik tijdens zwangerschap

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

Gebruik tijdens borstvoeding

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

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, bepaalde bijwerkingen die voor Alendroninezuur Aurobindo zijn gemeld, kunnen bij sommige patiënten van invloed zijn op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. De individuele reactie op Alendroninezuur Aurobindo kan variëren (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

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

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

Bijwerkingen die door de onderzoekers werden geacht mogelijk, waarschijnlijk of beslist met het geneesmiddel samen te hangen, worden hieronder getoond als deze bij de eenjarige studie in een van de behandelingsgroepen vaker optraden dan in 1% van de gevallen, of in de driejarige studies optraden bij $\geq 1\%$ van de patiënten die werden behandeld met alendronaat 10 mg/dag, waarbij de incidentie hoger was dan bij patiënten die placebo kregen.

	Eenjarig onderzoek		Driejarig onderzoek	
	Alendronaat 70mg tabletten (N=519) %	Alendronaat 10mg/dag (n=370) %	Alendronaat 10mg/dag (n=106) %	Placebo (n=397) %
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>				
abdominale pijn	3,7	3,0	6,6	4,8
dyspepsie	2,7	2,2	3,6	3,5
zuurreflux	1,9	2,4	2,0	4,3
nausea	1,9	2,4	3,6	4,0
abdominale distensie	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
maagulcus oesofagusulcus	0,0	1,1	0,0	0,0
	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Skeletspierstelselaandoeningen</i>				
skeletspierstelselpijn (bot, spier of gewricht)	2,9	3,2	4,1	2,5
spierkramp	0,2	1,1	0,0	1,0

Zenuwstelselaandoeningen hoofdpijn	0,4	0,3	2,6	1,5
---------------------------------------	-----	-----	-----	-----

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

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 ($< 1/10.000$ waaronder geïsoleerde gevallen)

Immuunsysteemaandoeningen	Zelden: overgevoelighedsreacties waaronder urticaria en angio- oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden: symptomatische hypocalciëmie, vaak in samenhang met predisponerende aandoeningen [§]
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak: hoofdpijn, duizeligheid Soms: dysgeusie [†]
Oogaandoeningen	Soms: oogontsteking (uveïtis, scleritis of episcleritis)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak: vertigo [†]
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak: buikpijn, dyspepsie, constipatie, diarree, winderigheid, oesofagusulcus*, dysfagie*, opgezette buik, zure reflux Soms: misselijkheid, braken, gastritis, oesofagitis*, oesofageale erosies*, melena [†] Zelden: oesofagusstrictuur*, orofaryngeale ulceratie*, bovenste-GI-PUBs (perforaties, ulcera, bloedingen)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak: alopecia [†] , pruritus [†] 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 ^{‡§} stressfracturen van de proximale femurschacht ^{‡§}
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak: asthenie [†] , perifeer oedeem [†] Soms: voorbijgaande symptomen als bij een cutefasereactie (myalgie, malaise en zelden, koorts), vaak bij instelling 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.

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

4.9 Overdosering

Een orale overdosis kan leiden tot hypocalciëmie, hypofosfatemie en bijwerkingen aan het bovenste deel van het maag-darmkanaal, zoals last van de maag, zuurbranden, oesofagitis, gastritis of een ulcus. 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 categorie: bisfosfonaat, voor de behandeling van botziekten.
ATC-code: M05B A04.

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 \pm 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 glucocorticoiden 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 glucocorticoiden. 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%).

Laboratoriumbevindingen

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biologische beschikbaarheid van alendronaat is 0,7 % voor doses die variëren van 5 tot 40 mg en die twee uur voor een standaardontbijt op de nuchtere maag worden toegediend. De orale biologische beschikbaarheid bij mannen (0,6 %) was ongeveer gelijk aan die bij vrouwen

Toediening van alendronaat één uur of een half uur voor een standaardontbijt geeft een gelijke vermindering van de biologische beschikbaarheid (ongeveer 40 %). Onder deze omstandigheden wordt de totale biologische beschikbaarheid tot ongeveer 0,4 % gereduceerd.

In onderzoeken naar de behandeling van osteoporose was alendronaat effectief als het minstens 30 minuten voor het eerste eten of drinken van de dag werd toegediend.

Als alendronaat één of twee uur na een standaardontbijt wordt toegediend, is de biologische beschikbaarheid verwaarloosbaar. Gelijktijdige toediening van alendronaat met koffie of sinaasappelsap vermindert 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 I.V. 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 l. 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.

Eliminatie

Na een eenmalige 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. De rest van de dosis wordt, naar men aanneemt, door het botweefsel geabsorbeerd. Na een eenmalige intraveneuze dosis van 10 mg is de renale klaring van alendronaat 71 ml/min. Binnen zes uur na intraveneuze toediening zakt de plasmaconcentratie met meer dan 95 %. De eliminatiehalfwaardetijd wordt op zeker tien jaar geschat, wat een maat is voor de vrijmaking van alendronaat uit het skelet. Bij ratten wordt alendronaat niet door het zure of basische transportsysteem van de nieren uitgescheiden. Het is daarom niet te verwachten dat dit geneesmiddel de eliminatie van andere geneesmiddelen via deze systemen bij mensen zal verstoren.

Eigenschappen bij patiënten met een nierfunctiestoornis

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.

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 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 ossificatie. De relevantie voor mensen is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Maïszetmeel
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Povidon (Kollidon 30)
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten worden geleverd in PVC / Aclar - Aluminium blisterverpakking en HDPE tablettencontainer.

Verpakkingsgrootte:

PVC / Aclar - Aluminium blisterverpakking: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 en 250 tabletten

Witte ondoorzichtige HDPE tablettencontainer met een witte ondoorzichtige polypropyleen sluiting : 30, 50, 100, 250 en 1000 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo Pharma B.V
Molenvliet 103, 3335LH Zwijndrecht
Nederland

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

RVG 103205

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

20 juli 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.4, 4.8 en 5.1: 23 augustus 2011