



1.3.1.1 SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alendroninezuur Apotex 70 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 70 mg alendroninezuur (als natriumalendronaat).
Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, ovale dubbelbolle tablet, met de inscriptie 'APO' op de ene zijde en 'ALE 70' op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van postmenopauzale osteoporose. Alendroninezuur Apotex 70 mg tabletten verminderen het risico van wervel- en heupfracturen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor oraal gebruik.

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

Voor verkrijgen van toereikende absorptie van alendronaat:

Alendroninezuur Apotex 70 mg tabletten moeten minimaal 30 minuten vóór het eerste eten, drinken of andere medicatie van de dag met alleen leidingwater worden ingenomen. Andere dranken (waaronder mineraalwater), voedsel en sommige medicijnen kunnen de absorptie van alendronaat verminderen (zie rubriek 4.5.).

Voor hulp bij afgifte aan de maag en zodoende vermindering van het risico van lokale irritatie/bijwerkingen en irritatie/bijwerkingen in de slokdarm (zie rubriek 4.4.):

- Alendroninezuur Apotex 70 mg tabletten mogen alleen na het opstaan worden ingeslikt met een vol glas water (ten minste 200 ml).
- Patiënten mogen niet op de tablet kauwen of deze niet in hun mond laten oplossen vanwege het risico van ulceratie in de mond-keelholte.
- Patiënten mogen niet gaan liggen tot na de eerste maaltijd van de dag, die op z'n vroegst 30 minuten na inname van de tablet mag plaatsvinden.
- Patiënten mogen niet gaan liggen binnen 30 minuten na inname van Alendroninezuur Apotex 70 mg tabletten.
- Alendroninezuur Apotex 70 mg tabletten mogen niet vóór het slapengaan of vóór het opstaan worden ingenomen.



Patiënten dienen een calcium- en vitamine D-supplement te krijgen als inname met de voeding onvoldoende is (zie rubriek 4.4.).

Gebruik bij bejaarden:

In klinische onderzoeken was er geen leeftijdgerelateerd verschil met betrekking tot de werkzaamheid of veiligheidsprofielen van alendronaat. Er is derhalve voor bejaarde patiënten geen aanpassing van de dosis nodig.

Gebruik bij gestoorde nierfunctie:

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) boven 35 ml/min. Alendroninezuur Apotex 70 mg tabletten worden afgeraden voor patiënten met gestoorde nierfunctie als de GFR minder is dan 35 ml/min., aangezien er hiermee geen ervaring is.

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 paediatrische osteoporose (zie ook rubriek 5.1).

Alendroninezuur Apotex 70 mg tabletten werden niet onderzocht voor de behandeling van glucocorticoïd-geïnduceerde osteoporose.

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 Apotex 70 mg tabletten voor de individuele patiënt, met name na 5 jaar gebruik of langer.

4.3 Contra-indicaties

- Slokdarmafwijkingen en andere factoren die leegmaken van de slokdarm vertragen, zoals vernauwing of achalasia.
- Niet in staat zijn om gedurende ten minste 30 minuten te staan of rechtop te zitten.
- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Hypocalcemie.
- Zie ook rubriek 4.4.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alendronaat kan lokaal irritatie van het slijmvlies in het bovenste deel van het spijsverteringskanaal veroorzaken. Aangezien het risico van verslechtering van de onderliggende aandoening bestaat, is voorzichtigheid geboden bij toediening van alendronaat aan patiënten met actieve problemen aan het bovenste deel van het spijsverteringskanaal, zoals dysfagie, slokdarmaandoening, gastritis, duodenitis of zweren, of in gevallen van een recente (gedurende het afgelopen jaar) ernstige maag-darmaandoening zoals maagzweren, actieve maag-darmbloedingen of operaties aan het bovenste deel van het spijsverteringskanaal buiten pyloroplastie (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.

Er is melding gemaakt van reacties in de slokdarm (in sommige gevallen zo ernstig dat ziekenhuisopname vereist is) zoals oesofagitis, slokdarmzweren of slokdarmerosies, in zeldzame gevallen gevolgd door slokdarmvernauwing, bij patiënten die werden behandeld met alendronaat. Artsen dienen derhalve alert te zijn op tekenen of symptomen van mogelijke slokdarmreactie en patiënten dienen te worden geïnstrueerd om te stoppen met alendronaat en medische hulp te zoeken, als zij symptomen van slokdarmirritatie ontwikkelen zoals dysfagie, pijn bij slikken, pijn achter het borstbeen of brandend maagzuur of wanneer brandend maagzuur verergert.



Er wordt vermoed dat het risico van ernstige bijwerkingen in de slokdarm groter is bij patiënten die alendronaat niet juist innemen en/of doorgaan met innemen van alendronaat nadat zij symptomen hebben ontwikkeld die wijzen op slokdarmirritatie. Het is uiterst belangrijk dat volledige doseringsinstructies worden gegeven aan de patiënt en dat deze door hem/haar zijn begrepen (zie rubriek 4.2). Patiënten dienen te worden ingelicht dat het risico van slokdarmproblemen kan toenemen, als zij deze instructies niet opvolgen.

Ondanks het feit dat geen verhoogd risico is waargenomen in uitgebreide klinische onderzoeken, is er (nadat het product op de markt is gebracht) melding gemaakt van zeldzame gevallen van maag- en duodenumzweren, waarvan sommige ernstig en met complicaties. Een causaal verband kan niet worden uitgesloten.

Patiënten dienen te worden geïnstrueerd om, als zij een dosis Alendroninezuur Apotex 70 mg tabletten vergeten in te nemen, de volgende ochtend één tablet in te nemen. Zij mogen nooit twee tabletten op dezelfde dag innemen, maar moeten teruggaan naar het innemen van één tablet per week, op de oorspronkelijk geplande dag.

Alendronaat wordt afgeraden voor patiënten met gestoorde nierfunctie als de GFR minder is dan 35 ml/min. (zie rubriek 4.2).

Andere oorzaken van osteoporose dan oestrogeendeficiëntie en veroudering dienen te worden overwogen.

Hypocalcemie moet worden gecorrigeerd voordat behandeling met alendronaat wordt gestart (zie rubriek 4.3). Andere verstoringen van het mineraalmetabolisme (zoals tekort aan vitamine D en hypoparathyroidisme) dienen ook effectief te worden behandeld. Bij patiënten met deze aandoeningen dienen tijdens de behandeling met Alendroninezuur Apotex 70 mg tabletten serumcalcium en symptomen van hypocalcemie te worden gecontroleerd. Vanwege de positieve effecten van alendronaat op de toename van botmineraal, kan de hoeveelheid serumcalcium en -fosfaat verminderen. Deze zijn gewoonlijk gering en asymptomatisch. Er is echter melding gemaakt van symptomatische hypocalcemie die nu en dan ernstig was en vaak voorkwam bij patiënten met predisponerende aandoeningen (bv. hypoparathyroidisme, gebrek aan vitamine D en malabsorptie van calcium). Het is derhalve uiterst belangrijk ervoor te zorgen dat patiënten die glucocorticoiden nemen, voldoende inname van calcium en vitamine D hebben.

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. Bij patiënten met gelijktijdig bestaande risicofactoren (bv. kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroiden, peridontale aandoeningen t.g.v. slechte mondhygiëne) moet vóór behandeling met bisfosfonaten een tandheelkundig onderzoek met passende preventieve tandheelkundige maatregelen worden overwogen. Tijdens de behandeling moeten invasieve tandheelkundige ingrepen indien mogelijk bij deze patiënten 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 bekend 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.

Er is melding gemaakt van pijn in botten, gewrichten en/of spieren bij patiënten die bisfosfonaten



gebruiken. Sinds de introductie op de markt zijn deze symptomen zelden als ernstig waargenomen en/of leiden deze zelden tot invaliditeit (zie rubriek 4.8). De tijd tot het intreden van de symptomen varieerde van één dag tot enkele maanden na aanvang van de behandeling. Bij de meeste patiënten trad een verlichting van de symptomen op na het stoppen van de behandeling. Bij een subgroep keerden de symptomen terug bij herhaalde blootstelling aan hetzelfde geneesmiddel of een ander bisfosfonaat.

Atypische femurfracturen:

Bij behandeling met bisfosfonaten zijn atypische subtrochantere en femurschachtfracturen gemeld, met name bij patiënten die langdurig wegens osteoporose behandeld worden. Deze transversale of korte schuine fracturen kunnen langs het hele femur optreden vanaf direct onder de trochanter minor tot vlak boven de supracondylaire rand. Deze fracturen treden op na minimaal of geen trauma. Sommige patiënten ervaren pijn in de dij of lies, weken tot maanden voor het optreden van een volledige femorale fractuur, vaak samen met kenmerken van stressfracturen bij beeldvormend onderzoek. De fracturen zijn in veel gevallen bilateraal. Daarom moet het contralaterale femur worden onderzocht bij patiënten die met bisfosfonaten worden behandeld en een femurschachtfractuur hebben opgelopen. Ook is slechte genezing van deze fracturen gemeld. Op basis van een individuele inschatting van de voor- en nadelen moet worden overwogen om de bisfosfonaattherapie te staken bij patiënten met verdenking op een atypische femurfractuur tot er een beoordeling is gemaakt van de patiënt.

Patiënten moeten het advies krijgen om tijdens behandeling met bisfosfonaten elke pijn in de dij, heup of lies te melden. Elke patiënt die zich met zulke symptomen aandient, moet worden onderzocht op een onvolledige femurfractuur.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij gelijktijdige inname is het waarschijnlijk dat eten en drinken (waaronder mineraalwater), calciumsupplementen, antacida en sommige orale geneesmiddelen invloed zullen hebben op de absorptie van alendronaat. Patiënten moeten daarom ten minste 30 minuten wachten na inname van alendronaat, voordat zij andere orale geneesmiddelen innemen (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Er wordt geen andere klinisch significante interactie met geneesmiddelen verwacht. Een aantal patiënten in de klinische onderzoeken kregen oestrogeen (intravaginaal, transdermaal of oraal) gelijktijdig met alendronaat. Er werden geen bijwerkingen vastgesteld die toe te schrijven zijn aan het gelijktijdige gebruik ervan.

Hoewel geen specifieke onderzoeken werden uitgevoerd in verband met interactie, werd alendronaat in klinische onderzoeken gelijktijdig gebruikt met een grote verscheidenheid aan vaak voorgeschreven medicijnen zonder enig bewijs van klinisch ongunstige interacties.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Er zijn onvoldoende gegevens met betrekking tot het gebruik van alendronaat bij zwangere vrouwen. Onderzoek op dieren heeft geen directe schadelijke effecten aan het licht gebracht met betrekking tot zwangerschap, ontwikkeling van het embryo of de foetus of postnatale ontwikkeling. Alendronaat dat aan zwangere ratten werd toegediend, veroorzaakte hypocalcemie-gerelateerde dystokie (zie rubriek 5.3, 'Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek'). Met het oog op de indicatie dient alendronaat niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding:

Het is niet bekend of alendronaat wordt uitgescheiden in moedermelk. Met het oog op de indicatie dient alendronaat niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.



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

Er zijn geen effecten waargenomen op het vermogen om auto te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In een één jaar durend onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporosis waren de algemene veiligheidsprofielen voor alendronaatnatrium eenmaal per week 70 mg (n=519) en alendronaat 10 mg per dag (n=370) vergelijkbaar. In twee drie jaar durende onderzoeken met bijna identieke opzet bij postmenopauzale vrouwen (alendronaat 10 mg: n=196; placebo: n=397) waren de algemene veiligheidsprofielen voor alendronaat 10 mg dagelijks en placebo hetzelfde. Bijwerkingen die door de onderzoekers werden gemeld als mogelijk, waarschijnlijk of zeker samenhangend met het geneesmiddel, worden hieronder vermeld als zij voorkwamen bij $\geq 1\%$ van een van de behandelingsgroepen in het 1 jaar durende onderzoek, of bij $\geq 1\%$ van de patiënten die werden behandeld met alendronaat 10 mg per dag en waarbij deze vaker voorkwamen dan bij patiënten die werden behandeld met placebo in drie jaar durende onderzoeken:

	Eén jaar durend onderzoek		Drie jaar durende onderzoeken	
	Alendronaat eenmaal wekelijks 70 mg (n = 519) %	Alendronaat 10 mg per dag (n = 370) %	Alendronaat 10 mg per dag (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
Maag-darmkanaal				
buikpijn	3,7	3,0	6,6	4,8
dyspepsie	2,7	2,2	3,6	3,5
maagzuurregurgitatie	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
verstopping	0,8	1,6	3,1	1,8
diarree	0,6	0,5	3,1	1,8
dysfagie	0,4	0,5	1,0	0,0
winderigheid	0,4	1,6	2,6	0,5
gastritis	0,2	1,1	0,5	1,3
maagzweer	0,0	1,1	0,0	0,0
slok darmzweer	0,0	0,0	1,5	0,0
Skeletspierstelsel				
pijn in skeletspierstelsel (botten, spieren of gewrichten)	2,9	3,2	4,1	2,5
spierkrampen	0,2	1,1	0,0	1,0
Neurologisch stelsel				
hoofdpijn	0,4	0,3	2,6	1,5

De volgende bijwerkingen werden eveneens tijdens klinische onderzoeken en/of na introductie op de markt gesignaleerd met de volgende frequentie:

Zeer vaak: ($\geq 1/10$)
Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)



Soms: ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)
Zelden: ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)
Zeer zelden: ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Afweersysteemaandoeningen:

Zelden: overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria en angio-oedeem.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zelden: symptomatische hypocalcemie, over het algemeen in verband met predisponerende aandoeningen (zie rubriek 4.4)

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: hoofdpijn.

Oogaandoeningen:

Zelden: uveïtis, scleritis, episcleritis.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: buikpijn, dyspepsie, verstopping, diarree, winderigheid, slokdarmzweren*, dysfagie*, opgezetten buik, maagzuurregurgitatie, misselijkheid, braken, gastritis, oesofagitis*, slokdarmerosies*, melena.

Zelden: slokdarmvernauwing*, ulceratie in mond-keelholte*, perforaties, zweren, bloedingen in bovenste deel van spijsverteringskanaal, hoewel een causaal verband niet kan worden uitgesloten.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: uitslag, jeuk, erytheem.

Zelden: huiduitslag met lichtgevoeligheid.

Zeer zelden en in geïsoleerde gevallen: er is melding gemaakt van ernstige huidreacties waaronder Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse.

Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen:

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

Zelden: osteonecrose van de kaak is gemeld bij patiënten die met bisfosfonaten werden behandeld. De meeste meldingen betreffen kankerpatiënten, maar dergelijke voorvallen zijn ook gemeld bij patiënten die werden behandeld wegens osteoporose. Osteonecrose van de kaak hangt meestal samen met tandextractie en/of plaatselijke infectie (waaronder osteomyelitis). Een diagnose van kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroïden en slechte mondhygiëne worden ook als risicofactor beschouwd; ernstige skeletspierspijn (botten, spieren en of gewrichten) (zie rubriek 4.4)

Algemene aandoeningen en stoornissen op de plaats van toediening:

Zelden: tijdelijke symptomen zoals in een acute-fasereactie (myalgie, malaise en in zeldzame gevallen koorts), doorgaans in verband met de start van de behandeling.

* Zie rubriek 4.4 en 4.2.



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

Na introductie op de markt is melding gemaakt van de volgende reacties (frequentie onbekend):
Zenuwstelselaandoeningen: duizeligheid
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen: vertigo
Huid- en onderhuidaandoeningen: alopecia
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen: zwelling van gewrichten
Algemene aandoeningen en stoornissen op de plaats van toediening: asthenie, perifeer oedeem

Bevindingen tijdens labtests:

In klinische onderzoeken werden asymptomatische, geringe en tijdelijke verhogingen in serumcalcium en serumfosfaat waargenomen bij ca. 18 resp. 10% van de patiënten die alendronaat 10 mg/dag innamen versus ca. 12 resp. 3% van degenen die placebo innamen. De incidentie van verlagingen in serumcalcium naar < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) en serumfosfaat naar \leq 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) was echter vergelijkbaar in de twee behandelingsgroepen.

4.9 Overdosering

Hypocalcemie, hypofosfatemie en bijwerkingen in het bovenste deel van het spijsverteringskanaal zoals een maag die van streek is, zuurbranden, oesofagitis, gastritis of zweren kunnen zich voordoen bij een orale overdosering. Er is geen specifieke informatie voorhanden met betrekking tot overdosering van alendronaat. Melk of antacida dienen te worden gegeven om alendronaat te binden. Vanwege het risico van slokdarmirritatie mag geen braken worden opgewekt en dient de patiënt rechtop te blijven zitten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Bisfosfonaat voor de behandeling van botaandoeningen.
ATC-code: M05B A04

Werkingsmechanisme

De werkzame stof alendroninezuur (als natriumalendronaat) is een bisfosfonaat dat osteoclastische botresorptie remt zonder enig direct effect op botformatie. Preklinische onderzoeken hebben aangetoond dat alendronaat bij voorkeur wordt gelokaliseerd op plekken waar actieve resorptie plaatsvindt. Osteoclastische activiteit wordt geremd, maar mobilisering of binding van de osteoclasten wordt niet beïnvloed. Het bot dat wordt gevormd tijdens behandeling met alendronaat, is van normale kwaliteit.

Behandeling van postmenopauzale osteoporose

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

De therapeutische equivalentie van alendronaatnatrium eenmaal per week 70 mg (n=519) en alendronaat 10 mg/dag (n=370) werd aangetoond in een 1 jaar durend multicentrisch onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose. De gemiddelde toenames t.o.v. de baseline in de BMD van de lumbale wervelkolom na 1 jaar bedroegen 5,1% (95% CI: 4,8, 5,4%) in de groep van 70 mg eenmaal per week en 5,4% (95% CI: 5,0, 5,8%) in de groep van 10 mg per dag. De gemiddelde



toenamen in BMD bedroegen 2,3% en 2,9% ter hoogte van de femurnek, en 2,9% en 3,1% ter hoogte van de totale heup, in de groep van 70 mg eenmaal per week resp. 10 mg per dag. Voor de twee behandelingsgroepen werden vergelijkbare resultaten genoteerd met betrekking tot de toename in BMD op andere plekken van het skeletstelsel.

De effecten van alendronaat op de botmassa en fractuurincidentie bij postmenopauzale vrouwen werden onderzocht in twee initiële werkzaamheidsonderzoeken met identieke opzet (n=994) en in de zogeheten *Fracture Intervention Trial* (FIT: n=6459).

In de initiële werkzaamheidsonderzoeken waren de toenamen in BMD met alendronaat 10 mg dagelijks t.o.v. placebo na drie jaar respectievelijk 8,8%, 5,9% en 7,8% bij respectievelijk ruggenwervel, femurnek en trochanter. Totale BMD in het lichaam nam ook significant toe. Bij de patiënten die werden behandeld met alendronaat, werd het deel van patiënten die één of meer wervelfracturen opliepen, verminderd met 48% (alendronaat 3,2% versus placebo 6,2%) in vergelijking met de met placebo behandelde patiënten. In de twee jaar durende verlengingen van deze onderzoeken bleef de BMD in ruggenwervel en trochanter toenemen en bleef BMD behouden bij de femurnek en in het gehele lichaam.

Het FIT-onderzoek omvatte twee placebo-gecontroleerde onderzoeken waarin alendronaat dagelijks werd gegeven (5 mg dagelijks gedurende twee jaar en 10 mg dagelijks gedurende nog eens één of twee jaar):

- FIT 1: een drie jaar durend onderzoek met 2.027 patiënten die bij aanvang ten minste één wervel(compressie)fractuur hadden. In dit onderzoek verminderde alendronaat dagelijks de incidentie van ≥ 1 nieuwe wervelfractuur met 47% (alendronaat 7,9% versus placebo 15,0%). Bovendien werd een statistisch significante reductie in de incidentie van heupfracturen gevonden (1,1% versus 2,2%, een reductie van 51%).
- FIT 2: een vier jaar durend onderzoek met 4.432 patiënten die een lage botmassa hadden, maar aan het begin van het onderzoek (bij baseline) geen wervelfractuur hadden gehad. In dit onderzoek werd in een subgroepanalyse van osteoporotische vrouwen (37% van de totale populatie die voldeed aan de hierboven gegeven definitie van osteoporose) een significant verschil waargenomen in de incidentie van heupfracturen (alendronaat 1,0% versus placebo 2,2%, een reductie van 56%) en in de incidentie van ≥ 1 wervelfractuur (2,9% versus 5,8%, een reductie 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 paediatrische patiënten met osteogenesis imperfecta te ondersteunen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

In vergelijking met een intraveneuze referentiedosis was de gemiddelde orale biobeschikbaarheid van alendronaat bij vrouwen 0,64% voor doses in het bereik van 5 tot 70 mg die werden gegeven na een nacht nuchter zijn en twee uur vóór een standaardontbijt. Biobeschikbaarheid nam op dezelfde manier af naar een geschatte 0,46% en 0,39%, toen alendronaat een uur of een half uur vóór een standaardontbijt werd toegediend. In osteoporose-onderzoeken was alendronaat effectief, toen het ten minste 30 minuten vóór de eerste maaltijd of drinken van de dag werd toegediend.

Biologische beschikbaarheid was verwaarloosbaar ongeacht of alendronaat samen of tot twee uur na een standaardontbijt werd toegediend. Gelijktijdige toediening van alendronaat met koffie of sinaasappelsap verminderde de biobeschikbaarheid met ca. 60%.

Bij gezonde personen resulteerde orale prednison (20 mg drie keer daags gedurende vijf dagen) niet



in enige klinisch relevante verandering in de orale biobeschikbaarheid van alendronaat (een gemiddelde verhoging tussen 20% en 44%).

Verdeling:

Onderzoeken bij ratten tonen aan dat alendronaat tijdelijk wordt verdeeld naar weke delen na intraveneuze toediening van 1 mg/kg, maar dan snel wordt herverdeeld naar bot of uitgescheiden in de urine. Het gemiddelde *steady-state* volume van verdeling, exclusief bot, is ten minste 28 liter bij mensen. Concentraties van geneesmiddel in plasma na therapeutische orale doses zijn te laag voor analytische detectie (< 5 ng/ml). Eiwitbinding in humaan plasma is ca. 78%.

Biotransformatie:

Er is geen bewijs dat alendronaat bij dieren of mensen wordt gemetaboliseerd.

Eliminatie:

Na een enkele intraveneuze dosis [¹⁴C] alendronaat, werd ca. 50% van de radioactiviteit uitgescheiden in de urine binnen 72 uur en weinig of geen radioactiviteit werd teruggevonden in de faeces. Na een enkele intraveneuze dosis 10 mg was de nierklaring van alendronaat 71 ml/min, en systemische klaring was niet hoger dan 200 ml/min. Plasmaconcentraties daalden met meer dan 95% binnen 6 uur na intraveneuze toediening. De terminale halfwaardetijd bij mensen wordt geschat op meer dan tien jaar, wat een afgifte van alendronaat door het skelet weergeeft. Alendronaat wordt niet uitgescheiden door zuur-base transport van de nieren bij ratten, en derhalve wordt niet verwacht dat het de uitscheiding van andere geneesmiddelen door deze systemen bij mensen belemmert.

Kenmerken bij patiënten:

Preklinische onderzoeken tonen aan dat het geneesmiddel dat niet is afgezet in bot, snel wordt uitgescheiden in de urine. Er werd geen bewijs van verzadiging van botopname gevonden na chronische dosering met cumulatieve intraveneuze doses tot max. 35 mg/kg bij dieren. Alhoewel geen klinische informatie voorhanden is, is het waarschijnlijk dat net als bij dieren eliminatie van alendronaat via de nieren wordt verminderd bij patiënten met gestoorde nierfunctie. Derhalve kan een iets grotere accumulatie van alendronaat in bot worden verwacht bij patiënten met gestoorde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek gebaseerd op conventionele studies met betrekking tot veiligheidsfarmacologie, toxicologie na herhaalde toediening, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel wijzen niet op een bijzonder risico voor de mens. Studies bij ratten lieten zien dat behandeling met alendronaat tijdens zwangerschap werd geassocieerd met dystokie tijdens de bevalling, dat in verband werd gebracht met hypocalcemie. Tijdens de studies lieten ratten die hoge doses hadden gekregen, een verhoogde incidentie van onvolledige ossificatie bij de foetus zien. De relevantie voor mensen is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Magnesiumstearaat
Mannitol
Microkristallijne cellulose (PH 102)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.



ALENDRONINEZUUR APOTEX 70 mg

RVG 103781

Version 2012_01

Module 1.3.1.1

SPC

Page 10 of 10

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doorzichtige PVC/PVDC/Al-blisterverpakkingen met 2 of 4 tabletten.
Verpakkingsgrootte: 2, 4, 8, 12, 40 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

Apotex Europe B.V.
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Nederland

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

RVG 103781

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

8 september 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2 en 5.1 18 januari 2012