

ALENDRONINEZUUR 10 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 januari 2012
Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alendroninezuur 10 PCH, tabletten 10 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg alendroninezuur (als natriummonohydraat).
Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot gebroken witte, ronde biconvexe tablet, met op de ene zijde de inscriptie "T" en op de andere zijde "10".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen.
Alendronaat vermindert het risico op vertebrale en heupfracturen.

Behandeling van osteoporose bij mannen.
Alendronaat vermindert het risico op vertebrale fracturen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De aanbevolen dosering is 10 mg eenmaal per dag.

Om een adequate absorptie mogelijk te maken, dient alendronaat ingenomen te worden op een nuchtere maag, onmiddellijk na het opstaan 's ochtends, met een vol glas leidingwater, minimaal een half uur voor het nemen van voedsel, drinken of andere geneesmiddelen. Andere dranken (inclusief koolstofdioxide-bevattend mineraalwater), voedsel en andere geneesmiddelen kunnen de absorptie van alendronaat verminderen (zie rubriek 4.5).

Om ervoor te zorgen dat de tablet in de maag terecht komt en zo de risico's op lokale bijwerkingen en oesofagale irritatie te verminderen (zie rubriek 4.4), dienen de volgende maatregelen in acht te worden genomen:

ALENDRONINEZUUR 10 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 januari 2012
Bladzijde : 2

- Alendronaat dient uitsluitend bij het opstaan 's ochtends ingenomen te worden met een vol glas leidingwater (niet minder dan 200 ml of 7 fl.oz.).
- Alendronaat-tabletten moeten heel doorgeslikt worden. De tabletten mogen niet gekauwd worden, er mag niet op gezogen worden en ze mogen niet oplossen in de mond, vanwege het risico op oro-oesofagale ulceraties.
- Patiënten mogen niet gaan liggen (moeten rechtop blijven, dat wil zeggen in zittende of staande houding), totdat ze de eerste maaltijd van de dag hebben genuttigd, hetgeen minimaal een half uur dient te zijn na inname van de tablet.
- Patiënten dienen tot minimaal 30 minuten na inname van alendronaat niet te gaan liggen.
- Alendronaat mag niet worden ingenomen voor het slapen gaan of 's ochtends voor het opstaan.

Patiënten dienen calcium en vitamine-D supplementen in te nemen indien ze met het voedsel niet genoeg binnen krijgen (zie rubriek 4.4).

Gebruik bij ouderen

In klinische studies was er geen leeftijdsgebonden verschil in de effectiviteit of veiligheidsprofielen van alendronaat. Daarom is er geen reden om de dosering voor ouderen te verlagen.

Gebruik bij nierinsufficiëntie

Het is niet nodig de dosis te verlagen bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 35-60 ml/min).

Vanwege onvoldoende ervaring wordt alendronaat niet aanbevolen voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <35 ml/min).

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).

4.3 Contra-indicaties

- afwijkingen aan de oesofagus, zoals vernauwing of achalasie, waardoor de lediging van de oesofagus vertraagd wordt
- onvermogen in zittende of staande positie te verkeren voor tenminste 30 minuten
- overgevoeligheid voor alendronaat, andere bisfosfonaten of voor één van de hulpstoffen
- hypocalciëmie
- zie 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

ALENDRONINEZUUR 10 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 januari 2012
Bladzijde : 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 gastro-intestinaal lijden zoals ulcus pepticum, of actieve gastro-intestinale bloeding, of chirurgie aan het bovenste deel van het spijsverteringskanaal anders dan pyloroplastiek (zie rubriek 4.3).

Bijwerkingen aan de oesofagus (waarvan sommige ernstig waren en opname in het ziekenhuis noodzakelijk maakten), zoals oesofagitis, oesofagusulcera en oesofaguserosies, in zeldzame gevallen gevolgd door oesofagusstrictuur of perforatie, zijn gemeld bij met alendronaat behandelde patiënten. Daarom moeten artsen alert zijn op alle signalen of symptomen die kunnen wijzen op een mogelijke oesofagale reactie en patiënten moeten instructies krijgen om het gebruik van alendronaat te staken en zich onder medische behandeling stellen als zij symptomen van oesofagale irritatie krijgen, zoals dysfagie, pijn bij het slikken of retrosternale pijn of nieuw of verergerd zuurbranden.

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

Bij patiënten met bekende Barrett's slokdarmaandoening moet de voorschrijvende arts op individueel niveau per patiënt de voordelen en nadelen van alendroninezuur tegen elkaar afwegen.

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 causaal verband kan niet worden uitgesloten.

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

Andere oorzaken van osteoporose dan oestrogeendeficiëntie en ouder worden moeten in overweging worden genomen.

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

Omdat alendronaat een positief effect heeft op verhoging van het botmineraalgehalte, kunnen verlagingen van het serumcalcium en -fosfaat optreden. Deze zijn over het algemeen gering en asymptomatisch. Er zijn echter enkele gevallen bekend van symptomatische hypocalciëmie, welke in sommige gevallen ernstig waren en vaak voorkwamen bij patiënten met predisponerende aandoeningen (zoals hypoparathyreoïdie, vitamine-D-deficiëntie en verminderde calciumabsorptie).

ALENDRONINEZUUR 10 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 januari 2012
Bladzijde : 4

Het is van groot belang om te zorgen dat patiënten die behandeld worden met glucocorticosteroïden, voldoende calcium en vitamine D innemen.

Osteonecrose van de kaak, over het algemeen in samenhang met het trekken van tanden en kiezen en/of een lokale infectie (waaronder osteomyelitis) is voorgekomen bij patiënten met kanker die behandeld werden met primair intraveneus toegediende bisfosfonaten. Veel van deze patiënten werden eveneens behandeld met chemotherapie en corticosteroïden. Osteonecrose van de kaak is ook voorgekomen bij patiënten met osteoporose die met orale bisfosfonaten werden behandeld.

Een gebitsonderzoek met geschikt preventief gebitsonderhoud dient in aanmerking te worden genomen voordat met de behandeling met bisfosfonaten wordt begonnen bij patiënten met risicofactoren (zoals kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroïden, slechte orale hygiëne).

Gedurende de behandeling dient, indien mogelijk, een ingrijpende tandartsbehandeling bij deze patiënten vermeden te worden. Bij patiënten die osteonecrose van de kaak ontwikkelen gedurende de behandeling met bisfosfonaten kan een tandartsbehandeling de conditie verergeren. Bij patiënten die een gebitsbehandeling kregen zijn geen gegevens beschikbaar die aantonen dat stopzetting van de behandeling met bisfosfonaten de kans op het krijgen van osteonecrose vermindert.

Een klinische beoordeling door de behandelend arts is nodig voor het opstellen van een behandelingsplan wat voor iedere patiënt gebaseerd is op individuele behoeften/risico afweging.

Atypische stressfracturen

Stressfracturen (ook insufficiëntiefracturen genoemd) van de proximale femurschacht zijn gemeld bij patiënten die langdurig met alendroninezuur werden behandeld (tijd tot voorval varieerde in de meeste gevallen van 18 maanden tot 10 jaar). De fracturen traden op bij geen of minimaal trauma. Sommige patiënten ervaarden 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Alendronaat mag niet op hetzelfde tijdstip als calciumsupplementen, antacida of andere oraal toegediende geneesmiddelen ingenomen worden, omdat deze invloed kunnen hebben op de absorptie van alendronaat. Daarom dienen patiënten na het innemen van alendronaat minimaal een half uur te wachten, voordat ze andere orale geneesmiddelen gebruiken. De absorptie van bisfosfonaten wordt sterk verminderd door het gelijktijdig innemen van voedsel (zie rubriek 4.2).

ALENDRONINEZUUR 10 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 januari 2012
Bladzijde : 5

De gelijktijdige toepassing van hormoonsubstitutie (oestrogeen±progestageen) en alendronaat is beoordeeld in twee klinische studies van 1 of 2 jaar bij postmenopauzale osteoporotische vrouwen (zie rubriek 5.1). De gecombineerde toepassing van alendronaat en hormoonsubstitutie leidde tot een grotere toename van de botmassa en een sterkere afname van het botmetabolisme dan met de behandelingen afzonderlijk. In deze studies kwamen de veiligheid en de verdraagzaamheid van de combinatie overeen met de individuele behandelingen.

Er zijn geen aanwijzingen voor andere klinisch relevante geneesmiddelinteracties op basis van effecten op de eiwitbinding, renale excretie of metabolisme van andere geneesmiddelen (zie rubriek 5.2) en er zijn geen interacties waargenomen in klinische studies, waarbij 10 mg/dag alendronaat werd gegeven aan postmenopauzale vrouwen met osteoporose.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik bij zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van alendronaat bij zwangere vrouwen. Alendronaat, toegediend aan drachtige ratten, veroorzaakte dystokie die samenhang met hypocalciëmie (zie rubriek 5.3). Gezien de indicatie moet alendronaat niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Gebruik bij het geven van borstvoeding

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

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

Alendronaat heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Alendronaat is onderzocht in negen grote klinische studies (n=5.886). In de meest langdurige onderzoeken bij postmenopauzale vrouwen is tot vijf jaar ervaring opgedaan. Er zijn 2-jaars veiligheidsgegevens beschikbaar van mannen met osteoporose.

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

Bijwerkingen die door de onderzoekers werden geacht mogelijk, waarschijnlijk of beslist met de werkzame stof samen te hangen worden hieronder getoond als zij in de 3-jaars studie optraden bij $\geq 1\%$ van de patiënten die werden behandeld met alendronaat 10 mg/dag en met een hogere incidentie dan bij patiënten die placebo kregen.

ALENDRONINEZUUR 10 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 januari 2012
Bladzijde : 6

	Driejarige studies	
	Alendronaat 10 mg/dag (n=196) %	Placebo (n=397) %
<i>Gastro-intestinaal</i>		
Buikpijn	6,6	4,8
Dyspepsie	3,6	3,5
Zure reflux	2,0	4,3
Misselijkheid	3,6	4,0
Opgezette buik	1,0	0,8
Constipatie	3,1	1,8
Diarree	3,1	1,8
Dysfagie	1,0	0,0
Winderigheid	2,6	0,5
Gastritis	0,5	1,3
Ulcus ventriculi	0,0	0,0
Oesofagusulcus	1,5	0,0
<i>Musculoskeletaal</i>		
Musculoskeletale (bot, spier of gewricht) pijn	4,1	2,5
Spierkramp	0,0	1,0
<i>Neurologisch</i>		
Hoofdpijn	2,6	1,5

Ook de volgende bijwerkingen zijn in klinische onderzoeken en/of sinds de introductie van alendronaat gemeld:

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Maagdarmstelselaandoeningen

Buikpijn, dyspepsie, constipatie, diarree, winderigheid, oesofagusulcus*, dysfagie*, opgezette buik, zure reflux

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Zenuwstelselaandoeningen

Musculoskeletale (bot, spier of gewricht) pijn
Hoofdpijn

Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Maagdarmstelselaandoeningen

Misselijkheid, braken, gastritis, oesofagitis*, oesofagale erosies*, melena

Huid- en onderhuidaandoeningen

Huiduitslag, pruritus, erytheem

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)

Algemene aandoeningen en

ALENDRONINEZUUR 10 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 januari 2012
Bladzijde : 7

<i>toedieningsplaatsstoornissen</i>	Overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria en angio-oedeem. Voorbijgaande symptomen als bij een acutefasereactie (myalgie, malaise en zelden koorts), vaak bij instelling van de behandeling.
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Symptomatische hypocalciëmie, soms ernstig, meestal in samenhang met predisponerende aandoeningen (zie rubriek 4.4).
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	oesofagusstrictuur*, orofaryngale ulceratie*, bovenste-GI-PUBs (perforatie, ulcus, bloeding), hoewel een causaal verband niet is vastgesteld.
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Huiduitslag met lichtgevoeligheid.
<i>Oogaandoeningen</i>	Uveïtis, scleritis.
<i>Zeer zelden, inclusief incidentele meldingen (<1/10.000)</i>	
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Geïsoleerde gevallen van ernstige huidreacties, waaronder syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse zijn gemeld.

*Zie rubriek 4.2 en 4.4.

Laboratoriumbevindingen

In klinische onderzoeken zijn asymptomatische, lichte, voorbijgaande verlagingen gevonden van het serumcalcium en -fosfaat bij respectievelijk 18% en 10% van de patiënten die alendronaat 10 mg/dag gebruikten, vergeleken met respectievelijk 12% en 3% van de patiënten uit de placebogroep. Echter, de incidenties van verlaging van het serumcalcium naar < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) en het serumfosfaat naar ≤ 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) waren gelijk voor beide patiëntgroepen.

Osteonecrose van de kaak is voorgekomen bij patiënten die behandeld werden met bisfosfonaten. De meeste meldingen betreft patiënten met kanker, echter dergelijke gevallen zijn ook gemeld bij patiënten die behandeld werden voor osteoporose. Osteonecrose van de kaak hangt over het algemeen samen met het trekken van tanden en kiezen en/of een lokale infectie (waaronder osteomyelitis). Kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroiden en slechte orale hygiëne zijn eveneens beoordeeld als risicofactoren (zie rubriek 4.4).

Een andere mogelijke bijwerking zijn stressfracturen van de proximale femurschacht (zie rubriek 4.4)

4.9 Overdosering

Een orale overdosis kan hypocalciëmie, hypofosfatemie en bijwerkingen op het bovenste deel van het maag-darmkanaal, zoals opgezette buik, zuurbranden, oesofagitis, gastritis of een ulcus tot gevolg hebben. Er zijn geen specifieke gegevens over de behandeling van een overdosering met alendronaat.

ALENDRONINEZUUR 10 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 januari 2012
Bladzijde : 8

Om alendronaat te binden moeten melk of antacida toegediend worden. Vanwege het risico op oesofagale irritatie moet braken niet worden opgewekt en moet de patiënt rechtop blijven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Bisfosfonaat, voor de behandeling van botziekten.
ATC-Code: M05B A04

Alendronaat is een amino-bisfosfonaat. Bij dieronderzoek concentreert alendronaat zich tussen osteoclasten, in gebieden waar botresorptie plaatsvindt. Het verhindert botresorptie, zonder direct effect op de botvorming. Omdat botresorptie en botvorming gerelateerd zijn, is de botvorming ook gereduceerd, maar in mindere mate dan de botresorptie, waardoor het resultaat een progressieve toename van de botmassa is, met een normale botstructuur. Alendronaat wordt opgeslagen in de botmatrix, waar het farmacologisch inactief is.

De laagste dosis alendronaat die bij ratten invloed had op de botmineralisatie (met als gevolg osteomalacie) was 6000 keer groter dan de dosis die nodig was om de afbraak te remmen. Deze data geven aan dat het zeer onwaarschijnlijk is dat alendronaat, gegeven in therapeutische doses, osteomalacie veroorzaakt.

Osteoporose bij post-menopauzale vrouwen

Behandeling van post-menopauzale vrouwen met alendronaat leidt tot biochemische veranderingen, hetgeen indiceert dat er een dosis-afhankelijke inhibitie van botresorptie is.

In onderzoeken met een looptijd tot 5 jaar werd gezien dat alendronaat 10 mg/dag gegeven gedurende 3-6 maanden, de biochemische indicatoren voor de botresorptie reduceerde met ongeveer 50-70% tot het niveau dat gezien wordt bij gezonde premenopauzale vrouwen. De indicatoren van de botvorming werden eveneens gereduceerd met 25-50% na 6-12 maanden. Het nieuwe plateau van botresorptie en botvorming bleef stabiel tijdens de rest van behandelingsperiode.

Effect op botmineraaldichtheid

In klinische studies zorgde 10 mg alendronaat eenmaal per dag gedurende 3 jaar, voor een verhoging van de botmineraaldichtheid (BMD) bij postmenopauzale vrouwen. Na 3 jaar behandelen met alendronaat 10 mg, eenmaal per dag, was er (vergeleken met placebo) een verhoging in BMD van ongeveer 8,8% in de lumbale wervelkolom, 5,9% in de femurhals, 7,8% in de trochanter, 2,2% in de onderarm en 2,5% in het gehele lichaam. Tijdens de 2-jarige verlenging van deze studies, bleef eenmaal daags 10 mg alendronaat leiden tot een verhoging van de BMD in de wervelkolom en de trochanter (verdere absolute stijgingen tussen jaar 3 en jaar 5: wervelkolom 0,94% en trochanter 0,88%). De BMD in de femurhals, de onderarm en het gehele lichaam bleven behouden.

ALENDRONINEZUUR 10 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 januari 2012
Bladzijde : 9

Het effect van alendronaat was gelijk, ongeacht leeftijd, ras, initiële snelheid van botmetabolisme, nierfunctie of gelijktijdig gebruik van een groot scala aan andere geneesmiddelen.

Na stopzetting van de therapie met alendronaat na 1-2 jaar, werd noch verdere toename in botmassa, noch versneld verlies aan botdichtheid gezien. Uit deze gegevens blijkt dat chronisch dagelijkse toediening van alendronaat nodig is om een progressieve toename in botmassa te krijgen.

Effect op fractuurincidentie

Alendronaat geeft een zelfde reductie van incidentie bij wervel- en niet-wervel-fracturen, bij zowel patiënten die geen eerdere fracturen hebben gehad als bij patiënten die eerder wervelfracturen hadden.

Analyse van de samengevoegde gegevens van de twee grootste 3-jarige studies, waarin verschillende doseringen werden toegediend aan postmenopauzale vrouwen, liet een reductie zien van 48% van het aantal patiënten dat een of meerdere wervelfracturen kreeg (alendronaat 3,2% v. placebo 6,2%). Van de patiënten die een wervelfractuur kregen, ondervonden degenen die behandeld werden met alendronaat minder verlies in lengte (5,9 mm v. 23,3 mm). Samengevoegde gegevens van 5 studies, die elk 2 tot 3 jaar duurden, gaven een reductie van 29% aan van het aantal niet-wervel-fracturen (alendronaat 9,0% v. placebo 12,6%).

Een drie jaar durende behandeling met alendronaat (5 mg/dag in de eerste 2 jaar, 10 mg/dag in het 3^e jaar) bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose (die tenminste één wervel(compressie)fractuur hadden), leidde tot de volgende reducties in fractuurincidentie:

De ratio van het aantal patiënten dat minimaal één nieuwe wervelfractuur ondervond (alendronaat 8,0% v. placebo 15,0%, een reductie van 47%); minimaal twee nieuwe wervelfracturen (0,5% v. 4,9%, een reductie van 90%); een klinische (d.w.z. pijnlijke) fractuur (13,7% v. 18,3%, een reductie van 28%), heupfractuur (1,1% v. 2,2%, een reductie van 51%) en pols-(onderarm-)fracturen (2,2% v. 4,1%, een reductie van 48%).

Bothistologie

Histologisch onderzoek van het bot bij 270 postmenopauzale vrouwen met osteoporose die behandeld werden met alendronaat in doses variërend van 1-20 mg/dag gedurende 1-3 jaar laat normale mineralisatie en structuur van het bot en de verwachte afname in "bone-turnover" ten opzichte van placebo zien.

Preventie van postmenopauzale osteoporose

De effecten van alendronaat op de preventie van botverlies werden onderzocht in twee studies met postmenopauzale vrouwen van ≤60 jaar. In de grotere studie met 1,609 vrouwen (≥6 maanden postmenopausaal), hadden degenen die 5 mg alendronaat per dag toegediend kregen gedurende twee jaar een toename van de BMD van 3,5%, 1,3%, 3,0% en 0,7% in respectievelijk de wervelkolom, femurhals, trochanter en het lichaam als geheel. In de kleinere studie (n=447) werden vergelijkbare resultaten waargenomen bij vrouwen (6 tot 36 maanden postmenopausaal) die behandeld werden met 5 mg alendronaat per dag gedurende drie jaar. Daarentegen verloren vrouwen die placebo kregen, in beide onderzoeken, botmassa met een snelheid van ongeveer 1% per jaar. De lange termijn effecten

ALENDRONINEZUUR 10 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 januari 2012
Bladzijde : 10

van alendronaat bij een osteoporose preventie groep zijn niet bekend, maar verlengingen van klinische onderzoeken tot 10 jaar continue behandeling zijn momenteel gaande.

Gelijktijdig gebruik van oestrogeen/hormoonsubstitutie

De effecten op de BMD bij een behandeling met 10 mg alendronaat eenmaal per dag en geconjugeerd oestrogeen (0,625 mg/dag) alleen of in combinatie werden onderzocht in een tweearig onderzoek met hysterectomiseerde, post-menopauzale, osteoporotische vrouwen. Na twee jaar was de toename in BMD van de lumbale wervelkolom ten opzichte van de uitgangswaarde significant hoger bij de combinatie (8,3%) dan bij of oestrogeen of alendronaat alleen (beiden 6,0%).

De effecten op de BMD bij toevoegen van alendronaat aan een vaste dosis (voor minimaal een jaar) hormoonsubstitutie (oestrogeen ± progestageen) werden onderzocht in een eenjarig onderzoek bij postmenopauzale, osteoporotische vrouwen. De toevoeging van 10 mg alendronaat eenmaal per dag aan de hormoonsubstitutie gaf na een jaar een significant grotere toename in BMD van de lumbale wervelkolom (3,7%) vs. hormoonsubstitutie alleen(1,1%).

In deze studies werden significante toenames of gunstige trend in BMD voor gecombineerde therapie in vergelijking met hormoonsubstitutie alleen waargenomen bij de gehele heup, femurhals en trochanter. Geen significant effect werd waargenomen van de BMD van het hele lichaam.

Osteoporose bij mannen

De werkzaamheid van alendronaat 10mg/dag bij mannen (leeftijd 31-87 jaar; gemiddeld 63) met osteoporose is in een tweearig onderzoek aangetoond. Na twee jaar was de gemiddelde BMD-verhoging t.o.v. placebo bij mannen die alendronaat 10 mg/dag kregen: lumbale wervelkolom 5,3%; femurhals 2,6%; trochanter 3,1%; en totale lichaam 1,6%. Alendronaat was effectief ongeacht leeftijd, ras, gonadale functie, uitgangswaarde voor botmetabolisme, of uitgangswaarde voor BMD. Net als in de veel grotere studies bij postmenopauzale vrouwen verminderde alendronaat 10 mg/dag (beoordeeld met kwantitatieve radiografie) bij deze 127 mannen in vergelijking met placebo de incidentie van nieuwe wervelfracturen (0,8% vs. 7,1%) en als gevolg daarvan ook het lengteverlies (-0,6 vs. -2,4 mm). Het effect op heupfracturen is niet vastgesteld.

Door glucocorticoiden veroorzaakte osteoporose

De werkzaamheid van alendronaat 5 en 10 mg per dag bij mannen en vrouwen die minstens 7,5 mg/dag prednison (of equivalent) toegediend kregen is aangetoond in twee studies. Na twee jaar behandeling met respectievelijk 5 en 10 mg alendronaat per dag was de BMD van de wervelkolom toegenomen met 3,7% en 5,0% (t.o.v. placebo). Significante toenames in BMD werden ook waargenomen in de femurhals, trochanter en het hele lichaam. In post-menopauzale vrouwen die geen hormoonsubstitutie ontvingen, werden grotere toenames in BMD lumbale wervelkolom en trochanter waargenomen bij een gebruik van 10 mg alendronaat dan bij een gebruik van 5 mg alendronaat. Alendronaat was effectief ongeacht de dosering of gebruiksduur van glucocorticoiden. Samengevoegde data van drie groepen (5 of 10 mg gedurende twee jaar of 2,5 mg gedurende een jaar gevolgd door 10 mg gedurende een jaar) vertoonden een significante reductie in de incidentie van patiënten met een nieuwe vertebrale breuk na twee jaar (alendronaat 0,7% vs. placebo 6,8%).

ALENDRONINEZUUR 10 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 januari 2012
Bladzijde : 11

Risico factoren die vaak in verband gebracht worden met de ontwikkeling van osteoporose zijn een slanke lichaamsbouw, eerder optreden van osteoporose in de familie, een vroege menopauze, een matig lage botmassa en langdurige behandeling met glucocorticoiden, vooral in hoge doseringen (≥ 15 mg/dag).

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 orale biologische beschikbaarheid van alendronaat bij vrouwen is 0,7% voor doses die variëren van 5 tot 40 mg en die twee uur voor een standaard ontbijt op de nuchtere maag worden toegediend. De orale biologische beschikbaarheid bij mannen (0,6%) was ongeveer gelijk aan die bij vrouwen. De biologische beschikbaarheid werd met ongeveer 40% verminderd, wanneer alendronaat een half uur tot een uur voor een gestandaardiseerd ontbijt gegeven werd. 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 gelijktijdig met of tot twee uur na een gestandaardiseerd ontbijt wordt toegediend, is de biologische beschikbaarheid verwaarloosbaar. Koffie en sinaasappelsap verminderden de biologische beschikbaarheid met ongeveer 60% (zie rubriek 4.2).

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

Verdeling

De mate van eiwitbinding is ongeveer 78%. Preklinisch onderzoek toont aan dat alendronaat snel in de weke weefsels terecht komt en daarna snel wordt herverdeeld naar de botten, waar het wordt gebonden of met de urine wordt uitgescheiden. Het steady-state-verdelingsvolume in de weke delen van het lichaam is minimaal 28 liter (22-35 liter). Plasmaconcentraties van alendronaat na toediening van een orale therapeutische dosis liggen beneden de detectielimiet (< 5 ng/ml).

Biotransformatie

Er zijn geen metabolieten van alendronaat bekend.

Eliminatie

Van 14 C-gelabeld alendronaat wordt ongeveer 50% binnen 72 uur met de urine uitgescheiden. Geen of weinig radioactiviteit wordt in de feces teruggevonden. De rest wordt in het botweefsel geabsorbeerd,

ALENDRONINEZUUR 10 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 januari 2012
Bladzijde : 12

waar het inactief is. Na een eenmalige intraveneuze dosis van 10 mg is de renale klaring 71 ml/min, de systemische klaring was niet groter dan 200 ml/minuut. Binnen zes uur na intraveneuze toediening zakt de plasmaconcentratie met meer dan 95%. Hierna wordt alendronaat langzaam vrijgemaakt uit het skelet. De halfwaardetijd wordt daarom op meer dan 10 jaar geschat.

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 van patiënten

Preklinisch onderzoek toont aan dat het deel van het geneesmiddel dat niet in de botten wordt opgeslagen, snel wordt uitgescheiden met de urine. Er werd bij dieren geen verzadiging van opname in het bot gezien na chronisch toedienen van een cumulatieve intraveneuze dosis tot 35 mg/kg. Bij dieren met een verminderde nierfunctie was de renale uitscheiding verminderd. Gegevens hieromtrent bij mensen ontbreken, maar er valt bij patiënten met een gestoorde nierfunctie een grotere cumulatie in het bot te verwachten (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens uit conventionele onderzoeken naar farmacologische veiligheid, toxiciteit van herhaalde doses, 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. Foetussen van ratten die in onderzoek hoge doses kregen vertoonden een hogere incidentie van onvolledige ossificatie. De relevantie voor mensen is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Laag-gesubstitueerd hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose, colloïdaal gehydrateerd siliciumdioxide, natriumstearylfumaraat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

ALENDRONINEZUUR 10 PCH
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 16 januari 2012
Bladzijde : 13

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVdC/Alu blisterverpakking met 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 of 140 tabletten, 28 tabletten in kalenderverpakking, 50 tabletten in EAV.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel 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

Pharmachemie BV
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 31768

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

21 april 2005 / 31 oktober 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2 en 5.1: 25 november 2011

0112.12v.JK