


Alendroninezuur Actavis 70 mg, tabletten	RVG 31896	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1112	Pag. 1 van 11

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alendroninezuur Actavis 70 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 70 mg alendroninezuur (als natriumalendronaatdihydraat).

Elke tablet bevat ongeveer 192 mg lactosemonohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, homogene, ronde, biconvexe, conventionele tabletten gemarkeerd met "70" aan de ene zijde en glad aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van postmenopauzale osteoporose. Alendroninezuur Actavis 70 mg vermindert het risico van vertebrale en heupfracturen.

4.2 Dosering en wijze van toediening


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

Voor een goede absorptie van alendronaat:

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

Om ervoor te zorgen dat de tablet in de maag terechtkomt en de kans op lokale en oesofageale irritaties/bijwerkingen te verminderen (zie rubriek 4.4):

- mag Alendroninezuur Actavis 70 mg alleen direct na het opstaan worden ingenomen met een vol glas leidingwater (niet minder dan 200 ml).
- Patiënten moeten Alendroninezuur Actavis 70 mg alleen in zijn geheel doorslikken. Zij dienen de tablet niet fijn te maken of erop te kauwen of de tablet in hun mond op te laten lossen vanwege de kans op orofaryngeale ulceratie.
- mogen patiënten niet gaan liggen tenzij zij gegeten hebben, wat minimaal 30 minuten na inname van de tablet plaats mag vinden.
- mogen patiënten tot ten minste 30 minuten na inname van Alendroninezuur Actavis 70 mg tabletten niet gaan liggen.

Alendroninezuur Actavis 70 mg, tabletten	RVG 31896	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1112	Pag. 2 van 11

- dient Alendroninezuur Actavis 70 mg 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 glomerulaire filtratie snelheid (GFR) groter 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.

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 Actavis 70 mg is niet onderzocht voor de behandeling van door glucocorticosteroiden veroorzaakte osteoporose.


De optimale duur van 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 Actavis 70 mg voor de individuele patiënt, met name na 5 jaar gebruik of langer.

4.3 Contra-indicaties

- Afwijkingen aan de oesophagus en andere factoren die de lediging van de oesophagus kunnen vertragen zoals strictuur of achalasia.
- Niet minstens 30 minuten rechtop kunnen zitten, staan of lopen.
- Overgevoeligheid voor alendronaat of voor een van de hulpstoffen.
- Hypocalciëmie
- Zie ook rubriek 4.4.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alendronaat kan plaatselijke irritatie aan de mucosa van het bovenste deel van het maagarmkanaal 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 bovenste deel van het maagarmkanaal, zoals dysfagie, aandoening van de oesophagus, gastritis, duodenitis, ulcera of met een recente voorgeschiedenis (in het afgelopen jaar) van gastro-intestinaal lijden zoals ulcus pepticum of actieve gastro-intestinale bloedingen of chirurgie aan het bovenste deel van het spijsverteringskanaal anders dan pyloroplastiek (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met een Barrett-slokdarm moet degene die dit middel voorschrijft de gunstige effecten en mogelijke risico's van alendronaat voor elke patiënt afzonderlijk afwegen.

Alendroninezuur Actavis 70 mg, tabletten	RVG 31896	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1112 Pag. 3 van 11

Bijwerkingen aan de oesophagus, zoals oesophagitis, oesophagale ulcera en oesophagale erosies, in zeldzame gevallen gevolgd door oesophagus strictuur, zijn gemeld bij met alendronaat behandelde patiënten. Enkele van deze gevallen waren ernstig en maakten opname in het ziekenhuis noodzakelijk. Daarom moeten artsen alert zijn op objectieve of subjectieve symptomen die kunnen wijzen op een mogelijke reactie aan de oesophagus; patiënten moeten geïnstrueerd worden om te stoppen met het gebruik van alendronaat en zich onder medische behandeling te stellen als zich bij hen symptomen van oesophageale irritatie ontwikkelen, zoals dysfagie, pijn bij het slikken of retrosternale pijn, nieuw zuurbranden of verergering van zuurbranden.

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

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

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.


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 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.

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.

Alendroninezuur Actavis 70 mg, tabletten	RVG 31896	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1112	Pag. 4 van 11

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

Patiënten moeten de instructie krijgen dat als zij een dosis Alendroninezuur Actavis 70 mg zijn vergeten, zij de volgende ochtend een tablet moeten innemen. Ze moeten niet twee tabletten op dezelfde dag innemen maar op de gekozen dag het oorspronkelijke behandelingschema van 1 tablet per week hervatten.

Alendronaat wordt niet aanbevolen voor patiënten met een nierfunctiestoornis waarbij de glomerulaire filtratiesnelheid 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 een behandeling met alendronaat wordt ingesteld (zie rubriek 4.3). Ook andere aandoeningen die het mineraalmetabolisme beïnvloeden (zoals vitamine-D-deficiëntie en hypoparathyroïdie) moeten eerst adequaat worden behandeld. Bij patiënten met deze aandoeningen moeten het serumcalcium en verschijnselen van hypocalciëmie gedurende therapie met Alendroninezuur Actavis 70 mg gecontroleerd worden.

Omdat alendronaat het botmineraalgehalte verhoogt, kunnen verlagingen van het serumcalcium en -fosfaat optreden, vooral bij patiënten die glucocorticoiden gebruiken waardoor calciumabsorptie verlaagd kan zijn. Deze zijn gewoonlijk gering en asymptomatisch. Er is in zeldzame gevallen melding gemaakt van symptomatische hypocalciëmie, die in enkele gevallen ernstig was en meestal voorkwam bij patiënten met predisponerende aandoeningen (b.v. hypoparathyroïdie, vitamine-D-deficiëntie en calcium malabsorptie).


Vooral patiënten die glucocorticosteroiden krijgen, moeten erop toezien dat zij voldoende calcium en vitamine D binnenkrijgen.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactoseintolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

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

Alendroninezuur Actavis 70 mg, tabletten	RVG 31896	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1112 Pag. 5 van 11

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

Wanneer voedsel en drank (incl. mineraalwater), calciumsupplementen, antacida en sommige geneesmiddelen tegelijkertijd worden ingenomen kunnen deze de absorptie van alendronaat beïnvloeden. Daarom moeten patiënten die alendronaat hebben ingenomen minstens een half uur wachten voordat zij een ander geneesmiddel innemen (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.2).

Andere klinisch belangrijke geneesmiddelinteracties 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.

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

Omdat NSAID gebruik wordt geassocieerd met gastro-intestinale irritatie, dient men extra voorzichtig te zijn met gelijktijdig gebruik van alendroninezuur.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Alendroninezuur is alleen bedoeld voor gebruik in postmenopauzale vrouwen en dient derhalve niet te worden gebruikt tijdens zwangerschap of bij het geven van borstvoeding.

Zwangerschap


Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van alendronaat bij zwangere vrouwen. Dierstudies wijzen niet op een direct schadelijk effect op zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling of post-natale ontwikkeling. Alendronaat, toegediend aan drachtige ratten, veroorzaakte dystokie die samenhang met hypocalciëmie (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het is onbekend of alendronaat bij mensen in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Vruchtbaarheid

Bifosfonaten worden ingebouwd in botweefsel vanwaar het langzaam wordt afgegeven in een periode van jaren. De hoeveelheid bifosfonaat die is ingebouwd in botweefsel van volwassenen en daaruit voortkomend de hoeveelheid die weer vrijkomt in de systemische circulatie is direct gerelateerd aan de dosering en de duur van de behandeling (zie rubriek 5.2). Er zijn geen data met betrekking tot foetaal risico bij mensen. Echter, theoretisch is er een risico op foetale schade, met name aan het skelet, als een vrouw zwanger wordt na een behandeling met bifosfonaten. De mate van invloed van variabelen als tijd tussen stoppen met de therapie en conceptie, het soort bifosfonaat dat is gebruikt en de toedieningsroute (intraveneus versus oraal) op het risico is niet bestudeerd.

Alendroninezuur Actavis 70 mg, tabletten	RVG 31896	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1112	Pag. 6 van 11

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van 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 bij gebruik van alendroninezuur zijn gerapporteerd zouden bij sommige patiënten de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden. Individuele reacties op Alendroninezuur Actavis 70 mg kunnen variëren (zie rubriek 4.8).


4.8 Bijwerkingen

In een eenjarig onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose kwam het algehele veiligheidsprofiel van Alendroninezuur 70 (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 (alendronaat 10 mg: n=196, placebo: n=397) overeen.

Bijwerkingen die door de onderzoekers werden geacht mogelijk te zijn, waarschijnlijk of beslist met het geneesmiddel samen te hangen worden hieronder getoond als zij in een van de behandelingsgroepen in de eenjarige studie vaker optraden dan $\geq 1\%$, of in de driejarige studies 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 voorkwamen:

	Eenjarige studie		Driejarige studies	
	Alendroninezuur 70 (n=519) %	alendronaat 10 mg/dag (n=370) %	alendronaat 10 mg/dag (n=196) %	Placebo (n=397) %
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</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
Obstipatie	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
Ulcus ventriculi	0,0	1,1	0,0	0,0
Oesophagus ulcus	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>				
Musculoskeletale (bot-, spier- of gewrichts-) pijn	2,9	3,2	4,1	2,5


Alendroninezuur Actavis 70 mg, tabletten	RVG 31896	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1112	Pag. 7 van 11

Spierkramp	0,2	1,1	0,0	1,0
Zenuwstelselaandoeningen				
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:

[Zeer vaak (> 1/10), Vaak (> 1/100, < 1/10), Soms (> 1/1000, < 1/100), Zelden (> 1/10.000, < 1/1000), Zeer zelden (< 1/10.000 inclusief incidentele gevallen)]

Immuunsysteemaandoeningen:	<i>Zelden:</i> overgevoelighedsreacties waaronder urticaria en angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen:	<i>Zelden:</i> symptomatische hypocalciëmie, vaak in samenhang met predisponerende aandoeningen§
Zenuwstelselaandoeningen:	<i>Vaak:</i> hoofdpijn, duizeligheid† <i>Soms:</i> dysgeusie†
Oogaandoeningen:	<i>Soms:</i> oogontsteking (uveïtis, scleritis of episcleritis)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	<i>Vaak:</i> vertigo†
Maag-darmstelselaandoeningen:	<i>Vaak:</i> buikpijn, dyspepsie, constipatie, diarree, winderigheid, oesofagusulcus*, dysfagie*, opgezette buik, zure reflux <i>Soms:</i> misselijkheid, braken, gastritis, oesofagitis*, oesofageale erosies*, melena† <i>Zelden:</i> oesofagusstrictuur*, orofaryngeale ulceratie*, bovenste-GI-PUBs (perforaties, ulcera, bloedingen)§
Huid- en onderhuidaandoeningen:	<i>Vaak:</i> alopecia†, pruritus† <i>Soms:</i> uitslag, erytheem <i>Zelden:</i> uitslag met lichtgevoeligheid, ernstige huidreacties waaronder Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse‡
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:	<i>Zeer vaak:</i> musculoskeletale (bot, spier of gewricht) pijn die soms ernstig kan zijn†§ <i>Vaak:</i> gewrichtszwelling† <i>Zelden:</i> osteonecrose van de kaak‡§, atypische subtrochantere en femurschachtfracturen (bijwerking van bisfosfonaatklasse) ⊥§
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	<i>Vaak:</i> asthenie†, perifeer oedeem† <i>Soms:</i> voorbijgaande symptomen als bij een acutefasereactie (myalgie, malaise en zelden, koorts), vaak bij instelling van de behandeling †

Alendroninezuur Actavis 70 mg, tabletten	RVG 31896	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1112	Pag. 8 van 11

[§]Zie rubriek 4.4

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

*Zie rubrieken 4.2 en 4.4

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

[⊥]Geïdentificeerd via postmarketing surveillance.

4.9 Overdosering

Een orale overdosis kan hypocalciëmie, hypofosfatemie en bijwerkingen op het bovenste deel van het maagdarmkanaal, zoals last van de maag, zuurbranden, oesophagitis, gastritis of een ulcus tot gevolg hebben.

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over de behandeling van een overdosering met alendronaat. Om alendronaat te binden moeten melk of antacida worden toegediend. Vanwege het risico op oesophageale 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

Het werkzame bestanddeel van Alendroninezuur Actavis 70 mg, natriumalendronaattrihydraat, is een bisfosfonaat dat de door de osteoclasten veroorzaakte botafbraak remt zonder een direct effect op de botvorming. In preklinisch onderzoek is vastgesteld dat alendronaat zich bij voorkeur hecht op plaatsen waar het resorptieproces actief is. De activiteit van de osteoclasten wordt geremd, maar de mobilisering of aanhechting van osteoclasten wordt niet beïnvloed. Het bot dat tijdens behandeling met alendronaat wordt gevormd is van een normale kwaliteit.

Behandeling van postmenopauzale osteoporose

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

De therapeutische equivalentie van Alendroninezuur Actavis 70 mg (n=519) en alendronaat 10 mg/dag (n=370) is aangetoond in een éénjarig multicenteronderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose. De gemiddelde verhoging ten opzichte van baseline in BMD van de lumbale wervelkolom na een jaar was in de groep met 70 mg 1x/week 5,1% (95% BI: 4,8, 5,4%) en in de groep met 10 mg/dag 5,4% (95% BI: 5,0, 5,8%). De gemiddelde BMD-verhogingen in de groep met 70 mg 1x/week respectievelijk 10 mg/dag waren 2,3% en 2,9% aan de femurhals en 2,9% en 3,1% aan de totale heup. De twee behandelingsgroepen kwamen met elkaar overeen voor wat betreft BMD verhogingen op andere skeletplaatsen.

Alendroninezuur Actavis 70 mg, tabletten	RVG 31896	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1112 Pag. 9 van 11

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

In de twee werkzaamheidstudies waren de gemiddelde verhogingen van de botmineraaldichtheid (BMD) met alendronaat 10 mg/dag ten opzichte van placebo na 3 jaar 8,8%, 5,9% en 7,8% voor respectievelijk de wervelkolom, femurhals en trochanter. Ook de BMD van het lichaam als geheel nam significant toe. Er was een vermindering van 48% (alendronaat 3,2% vs. placebo 6,2%) in het deel van de met alendronaat behandelde patiënten die één of meer wervelfracturen kregen in vergelijking met die welke met placebo werden behandeld. In de tweejarige extensie van deze studies bleef de BMD van de wervelkolom en de trochanter toenemen en de BMD van de femurhals en het lichaam als geheel bleef gelijk.

FIT omvatte twee placebogecontroleerde studies met dagelijkse toediening van alendronaat (5 mg per dag gedurende 2 jaar en 10 mg per dag voor 1 of 2 additionele jaren):

- FIT 1: een driejarig onderzoek bij 2027 patiënten die minstens één wervel(compressie)fractuur bij aanvang hadden. In deze studie verminderde dagelijks alendronaat de incidentie van ≥ 1 nieuwe wervelfracturen met 47% (alendronaat 7,9% vs. placebo 15,0%). Daarnaast werd een statistisch significante vermindering van de incidentie van heupfracturen gevonden (1,1% vs. 2,2%, een vermindering van 51%).
- FIT 2: een vierjarig onderzoek bij 4432 patiënten met een lage botmassa maar zonder wervelfractuur bij aanvang. In deze studie werd een significant verschil waargenomen in de analyse van de subgroep osteoporotische vrouwen (37% van de gehele populatie die aan de bovengenoemde definitie van osteoporose voldoet) in de incidentie van heupfracturen (alendronaat 1,0% vs. placebo 2,2%, een vermindering van 56%) en in de incidentie van ≥ 1 wervelfractuur (2,9% vs. 5,8%, een vermindering van 50%).

Laboratoriumbevindingen:

In klinisch onderzoek zijn asymptomatische, lichte en voorbijgaande verlagingen van het serumcalcium en -fosfaat waargenomen bij ongeveer 18 resp. 10% van de patiënten die alendronaat 10 mg/dag gebruikten versus ongeveer 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 ≤ 2.0 mg/dl (0,65 mmol/l) waren echter voor beide behandelingsgroepen vergelijkbaar.


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

De gemiddelde biologische beschikbaarheid van alendronaat, toegediend twee uur vóór een standaardontbijt op de nuchtere maag was bij vrouwen 0,64% voor doses van 5 tot 70 mg. De biologische beschikbaarheid nam af naar een geschatte 0,46% en 0,39% als alendronaat een uur respectievelijk een half uur vóór een standaardontbijt werd toegediend. In osteoporosestudies was alendronaat effectief als het minstens 30 minuten vóór het eerste voedsel of drinken van de dag werd toegediend.

Alendroninezuur Actavis 70 mg, tabletten	RVG 31896	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1112 Pag. 10 van 11	

Als alendronaat met of tot twee uur na een standaardontbijt werd toegediend, was de biologische beschikbaarheid verwaarloosbaar. Gelijktijdige toediening van alendronaat met koffie of sinaasappelsap verminderde de biologische beschikbaarheid met ongeveer 60%.

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

Distributie

Alendronaat komt na 1 mg/kg intraveneuze toediening bij ratten in de weke weefsels terecht maar wordt daarna snel herverdeeld naar het bot of in de urine uitgescheiden. Het gemiddelde steady-state - verdelingsvolume, exclusief bot, is bij mensen ten minste 28 liter. De plasmaconcentraties na therapeutische orale doses liggen beneden de detectiegrens (< 5 ng/ml). De eiwitbinding in het plasma is ongeveer 78%.

Biotransformatie

Er zijn geen aanwijzingen dat alendronaat wordt gemetaboliseerd.

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. Na een eenmalige intraveneuze dosis van 10 mg is de renale klaring van alendronaat 71 ml/min en de systemische klaring werd niet hoger dan 200 ml/min.

Binnen zes uur na intraveneuze toediening zakt de plasmaconcentratie met meer dan 95%. De terminale halfwaardetijd 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

Uit preklinisch onderzoek blijkt dat het geneesmiddel dat niet in het bot wordt afgezet snel met de urine wordt uitgescheiden. Na chronische toediening van cumulatieve intraveneuze doses tot 35 mg/kg bij dieren waren er geen aanwijzingen voor verzadiging van de botopname.

Hoewel er geen klinische gegevens beschikbaar zijn, is het waarschijnlijk dat, net als bij dieren, de uitscheiding van alendronaat via de nieren bij patiënten met een gestoorde nierfunctie verminderd zal zijn. Daarom valt bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (zie rubriek 4.2) een iets grotere accumulatie van alendronaat in het bot te verwachten.

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. Ratten die in onderzoek hoge doses kregen vertoonden een hogere incidentie van onvolledige foetale ossificatie. De relevantie voor mensen is onbekend.

Alendroninezuur Actavis 70 mg, tabletten	RVG 31896	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1112 Pag. 11 van 11	

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Cellactose 80 (lactosemonohydraat en cellulosepoeder),
Natriumcroscarmellose (E468),
Colloïdaal watervrij silica (E551),
Magnesiumstearaat (E470b).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium blisterverpakkingen met 2, 4 of 12 tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen bijzondere vereisten.

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

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegur 76-78,220 Hafnarfjörður,
IJsland

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

RVG 31896

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

27 maart 2006 / 27 maart 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1: 02 februari 2012