

ALENDRONINEZUUR RATIOPHARM 70 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 4 november 2011
Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alendroninezuur ratiopharm 70 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet bevat natriumalendronaat trihydraat overeenkomend met 70 mg alendroninezuur.

Hulpstof: 136 mg lactose per tablet.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Witte tot gebroken witte, ovale tablet, met aan een zijde de inscriptie "AN 70" en aan de andere zijde een pijl.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van postmenopauzale osteoporose.

Alendronaat vermindert het risico van vertebrale en heupfracturen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

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

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

Voor een goede absorptie van alendronaat

Alendroninezuur ratiopharm 70 mg moet op de nuchtere maag direct na het opstaan met alleen leidingwater worden ingenomen, tenminste 30 minuten voor het eerste eten of drinken of de eerste geneesmiddelen van die dag. Andere vloeistoffen (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)

ALENDRONINEZUUR RATIOPHARM 70 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 4 november 2011
Bladzijde : 2

- Alendroninezuur ratiopharm 70 mg mag alleen direct na het opstaan worden ingenomen met een vol glas leidingwater (niet minder dan 200 ml of 7 fl.oz).
- De tabletten dienen heel te worden doorgeslikt. De tabletten mogen niet worden verpulverd of worden gekauwd, en ze mogen niet oplossen in de mond vanwege het risico op orofaryngeale ulceratie.
- Patiënten mogen niet gaan liggen tot na de eerste maaltijd van de dag, die minimaal 30 minuten na inname van de tablet plaats mag vinden.
- Patiënten mogen 30 minuten na inname van Alendroninezuur ratiopharm 70 mg niet gaan liggen.
- Alendroninezuur ratiopharm 70 mg dient niet voor het slapen gaan of 's ochtends voor het opstaan ingenomen te worden.

Patiënten moeten calcium- en vitamine-D-supplement 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 leverfunctiestoornis:

Er is geen aanpassing van de dosering nodig.

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).

Alendronaat is niet onderzocht voor de behandeling van door glucocorticoiden veroorzaakte osteoporose.

4.3 Contra-indicaties

- Afwijkingen aan de oesofagus en andere factoren die de lediging van de oesofagus kunnen vertragen zoals strictuur of achalasie.
- Niet minstens 30 minuten rechtop kunnen zitten of staan.
- Overgevoeligheid voor alendronaat, andere bisfosfonaten of voor één van de hulpstoffen.
- Hypocalciëmie

Zie ook rubriek 4.4.

ALENDRONINEZUUR RATIOPHARM 70 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 4 november 2011
Bladzijde : 3

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alendronaat kan plaatselijke irritatie aan de mucosa van het bovenste deel van het maagdarmkanaal veroorzaken. Omdat er een risico 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 maagdarmkanaal, zoals dysfagie, aandoening van de oesofagus, gastritis, duodenitis of ulcera, of het geval van recent (in het afgelopen jaar) gastro-intestinaal lijden zoals ulcus pepticum, actieve gastro-intestinale bloeding of chirurgie aan het bovenste deel van het spijsverteringskanaal anders dan pyloroplastiek (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten met een Barrett slokdarm dient de voorschrijvend arts de voordelen tegen de mogelijke risico's van alendroninezuur voor de individuele patiënt af te wegen.

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, zijn gemeld bij met alendronaat behandelde patiënten. Daarom moeten artsen alert zijn op alle signalen en 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 lijkt 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 geïnformeerd worden dat bij het niet opvolgen van deze instructies de kans op oesofageale problemen kan toenemen.

Hoewel er in grootschalig klinisch onderzoek geen verhoogd risico is geconstateerd, zijn er 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 (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten de instructie krijgen dat als zij een dosis Alendroninezuur ratiopharm 70 mg overslaan 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 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 worden verholpen voordat therapie 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

ALENDRONINEZUUR RATIOPHARM 70 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 4 november 2011
Bladzijde : 4

deze aandoeningen moeten het serumcalcium en verschijnselen van hypocalciëmie gedurende therapie met alendronaat gecontroleerd worden.

Vanwege het positieve effect van alendronaat met betrekking tot de toename van botmineralisatie, kunnen verlagingen van het serumcalcium en -fosfaat optreden, in het bijzonder bij patiënten die glucocorticosteroiden gebruiken en bij wie de calciumabsorptie verlaagd kan zijn. Deze zijn over het algemeen gering en asymptomatisch. Er zijn echter enkele gevallen bekend van symptomatische hypocalciëmie, welke in sommige gevallen ernstig waren en meestal voorkwamen bij patiënten met predisponerende aandoeningen (zoals hypoparathyroidie, vitamine-D-deficiëntie en calciummalabsorptie).

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

Osteonecrose van de kaak, in het algemeen geassocieerd met tandextracties en/of lokale infecties (inclusief osteomyelitis) is gerapporteerd bij kankerpatiënten die behandelingsschema's kregen inclusief hoofdzakelijk intraveneus toegediende bisfosfonaten. Vele van deze patiënten kregen ook chemotherapie en corticosteroiden.

Osteonecrose van de kaak is ook gerapporteerd bij patiënten met osteoporose die orale bisfosfonaten kregen. Een tandheelkundig onderzoek met geschikte preventieve tandheelkunde moet worden overwogen alvorens een behandeling met bisfosfonaten wordt ingesteld bij patiënten met gelijktijdig bestaande risicofactoren (bijv. kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroiden, gebrekkige mondhygiëne, periodontale aandoening, roken).

Gedurende de behandeling moeten deze patiënten, indien mogelijk, invasieve tandheelkundige ingrepen vermijden. Bij patiënten die osteonecrose van de kaak ontwikkelen tijdens een therapie met bisfosfonaten, kan een tandheelkundige ingreep de conditie verergeren. Voor patiënten bij wie een tandheelkundige ingreep vereist is, zijn er geen gegevens beschikbaar die erop wijzen of stopzetting van de behandeling met bisfosfonaten het risico op osteonecrose van de kaak vermindert. Het klinisch oordeel van de behandelende arts zal het behandelingsschema van elke patiënt bepalen op basis van een individuele baten/risico beoordeling.

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 een 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.

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

**ALENDRONINEZUUR RATIOPHARM 70 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 4 november 2011
Bladzijde : 5

risico's, aan te raden de behandeling met bisfosfonaten stop te zetten.

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.

Alendroninezuur ratiopharm 70 mg bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer 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 30 minuten wachten voordat zij andere orale medicatie gebruiken (zie rubriek 4.2).

Andere klinisch belangrijke geneesmiddelinteracties worden niet verwacht.

In de klinische studies ontving een aantal patiënten naast alendronaat ook oestrogeen (intravaginaal, transdermaal of oraal). Er werden geen bijwerkingen waargenomen die aan het gelijktijdig gebruik konden worden toegeschreven.

Omdat gebruik van NSAID's gepaard gaat met gastro-intestinale irritatie, moet bij gelijktijdig gebruik met alendronaat voorzichtigheid worden betracht.

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.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Alendronaat mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van alendronaat bij zwangere vrouwen. In onderzoek bij dieren zijn geen aanwijzingen gevonden voor een direct schadelijk effect op zwangerschap, embryonale/foetale

ALENDRONINEZUUR RATIOPHARM 70 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 4 november 2011
Bladzijde : 6

ontwikkeling of postnatale 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. 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

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 met alendroninezuur gemeld zijn, kunnen van invloed zijn op het vermogen van een patiënt om auto te rijden of machines te bedienen. De reactie op alendroninezuur verschilt van persoon tot persoon (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 (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 per dag en placebo bij postmenopauzale vrouwen (alendronaat 10 mg: n=196, placebo: n=397) overeen.

Bijwerkingen die door de onderzoekers werden gemeld als mogelijk, waarschijnlijk of beslist met het geneesmiddel samen te hangen worden hieronder getoond als zij in één van de behandelingsgroepen in de eenjarige studie optraden bij $\geq 1\%$, of in de driejarige studies optraden bij $\geq 1\%$ van de patiënten die werden behandeld met alendronaat 10 mg per dag en met een hogere incidentie dan bij patiënten die placebo kregen:

	<i>Eenjarige studie</i>		<i>Driejarige studies</i>	
	<i>Alendronaat één keer per week tablet</i> (n = 519) %	<i>Alendronaat 10 mg/dag</i> (n = 370) %	<i>Alendronaat 10 mg/dag</i> (n = 196) %	<i>Placebo</i> (n = 397) %
<i>Gastro-intestinaal</i>				
Buikpijn	3,7	3,0	6,6	4,8
Dyspepsie	2,7	2,2	3,6	3,5
Zure reflux	1,9	2,4	2,0	4,3
Misselijkheid	1,9	2,4	3,6	4,0
Opgezette buik	1,0	1,4	1,0	0,8
Constipatie	0,8	1,6	3,1	1,8
Diarree	0,6	0,5	3,1	1,8
Dysfaagie	0,4	0,5	1,0	0,0

**ALENDRONINEZUUR RATIOPHARM 70 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 4 november 2011
Bladzijde : 7

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
Oesofagusulcus	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Musculoskeletaal</i>				
Musculoskeletale pijn (bot, spier of gewricht)	2,9	3,2	4,1	2,5
Spierkramp	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Neurologisch</i>				
Hoofdpijn	0,4	0,3	2,6	1,5

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

De volgende frequenties kunnen worden vermeld:

Zeer vaak:	bij meer dan 1 van de 10 patiënten
Vaak:	bij 1 tot 10 van de 100 patiënten
Soms:	bij 1 tot 10 van de 1000 patiënten
Zelden:	bij 1 tot 10 van de 10.000 patiënten
Zeer zelden:	bij minder dan 1 van de 10.000 patiënten
Niet bekend:	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Overgevoeligheidsreacties inclusief urticaria en angio-oedeem.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden: symptomatische hypocalciëmie, vaak in samenhang met predisponerende aandoeningen (zie rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn.

Niet bekend: Duizeligheid, dyslexie.

Oogaandoeningen

Zelden: Uveïtis, scleritis, episcleritis.

Oor- en evenwichtsorgaanaandoeningen

Niet bekend: Vertigo

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Buikpijn, dyspepsie, constipatie, diarree, flatulentie, oesofagusulcus*, dysfagie*, opgezetten buik, zure reflux.

Soms: Misselijkheid, braken, gastritis, oesofagitis*, oesofageale erosies*, melena.

Zelden: Oesofagusstrictuur*, orofaryngeale ulceratie*, bovenste deel van het

ALENDRONINEZUUR RATIOPHARM 70 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 4 november 2011
Bladzijde : 8

maagdarmsstelsel-PUBs (perforatie, ulcus, bloeding)*.

* Zie rubrieken 4.2 en 4.4

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Huiduitslag, pruritus, erytheem, alopecia.

Zelden: Huiduitslag met fotosensibiliteit

Zeer zelden: Geïsoleerde gevallen van ernstige huidreacties, waaronder syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse zijn gemeld.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: Musculoskeletale (bot, spier of gewricht) pijn

Zelden: Hevige musculoskeletale (bot, spier of gewricht) pijn (zie rubriek 4.4).

Osteonecrose van de kaak is gemeld bij patiënten die met bisfosfonaten werden behandeld. De meeste meldingen betreffen kankerpatiënten, maar zulke gevallen zijn ook gemeld bij patiënten die werden behandeld wegens osteoporose.

Osteonecrose van de kaak hangt meestal samen met tandextractie en/of lokale infectie (waaronder osteomyelitis). Een diagnose kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroiden, slechte mondhygiëne en roken worden ook als risicofactor beschouwd (zie rubriek 4.4).

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

Niet bekend: Zwelling van gewrichten.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: Voorbijgaande symptomen als bij een acutefasereactie (myalgie, malaise en zelden, koorts), vaak bij instelling van de behandeling.

Niet bekend: Asthenie, perifere oedeem.

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 versus ongeveer 12 en 3% van hen die placebo gebruikten. De incidenties van verlaging van het serumcalcium naar <2,0 mmol/l (8,0 mg/dl) en het serumfosfaat naar ≤0,65 mmol/l (2,0 mg/dl) waren echter voor beide behandelingsgroepen vergelijkbaar.

4.9 Overdosering

Een orale overdosis kan hypocalciëmie, hypofosfatemie en bijwerkingen op het bovenste deel van het maagdarmskanaal, zoals last van de maag, zuurbranden, oesofagitis, gastritis of een ulcus tot gevolg hebben. Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over 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

ALENDRONINEZUUR RATIOPHARM 70 MG
tabletten

MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 4 november 2011
Bladzijde : 9

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Geneesmiddelen voor de behandeling van botziekten, bisfosfonaten.
ATC-code: M05B A04

Het werkzame bestanddeel van Alendroninezuur ratiopharm 70 mg, natriumalendronaat trihydraat, 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 formatie en 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 (bone mineral density) 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 alendronaat 70 mg één keer per week tabletten (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 één keer per 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 één keer per 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.

De effecten van alendronaat op de BMD 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%) bij het deel van de met alendronaat behandelde patiënten die één of meer wervelfracturen kregen in vergelijking met placebo. In de tweejarige verlenging van deze studies bleef de BMD van de wervelkolom en de trochanter toenemen. De BMD van de femurhals en het gehele lichaam bleef behouden.

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 driejarige onderzoek bij 2027 patiënten die minstens één wervel(compressie)fractuur bij aanvang hadden. In deze studie verminderde dagelijks

ALENDRONINEZUUR RATIOPHARM 70 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 4 november 2011
Bladzijde : 10

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 vierjarige 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 de in incidentie van ≥ 1 wervelfractuur (2,9% vs. 5,8%, een vermindering 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

Vergeleken met een intraveneuze referentiedosis was de gemiddelde biologische beschikbaarheid van alendronaat toegediend twee uur vóór een standaardontbijt op de nuchtere maag, 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. 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 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 bij mens en dier.

Eliminatie

Na een eenmalige intraveneuze dosis van [14 C] alendronaat werd binnen 72 uur ongeveer 50% van de radioactiviteit in de urine uitgescheiden en werd er weinig of geen radioactiviteit in de faeces 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.

ALENDRONINEZUUR RATIOPHARM 70 MG
tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 4 november 2011
Bladzijde : 11

Binnen zes uur na intraveneuze toediening zakt de plasmaconcentratie met meer dan 95%. De eliminatiehalfwaardetijd wordt op meer dan tien jaar geschat, wat de vrijgifte van alendronaat uit het skelet weergeeft. 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

De conventionele studies naar algemene toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit gaven geen aanwijzingen voor een special risico voor mensen. Studies met vrouwelijke ratten lieten zien dat behandeling met alendronaat tijdens de zwangerschap gerelateerd is aan dystokie tijdens de bevalling, wat gerelateerd is aan hypocalciëmie. Studies waarin aan ratten hoge doses waren gegeven lieten een toegenomen incidentie van onvolledige foetale botvorming zien. De relevantie voor de mens is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (E460)
Lactosemonohydraat
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat. (E470b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

**ALENDRONINEZUUR RATIOPHARM 70 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : productinformatie

Datum : 4 november 2011
Bladzijde : 12

De tabletten worden geleverd in triplex blisterverpakkingen (PVC/PE/PVDC/Al) van 2, 4, 8, 12 en 40 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale vereisten.

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

ratiopharm Nederland bv
Florapark 4
2012 HK Haarlem
Nederland

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

RVG 32291

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

Goedkeuringsdatum: 4 november 2005
Vernieuwingsdatum: 3 december 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1: 16 november 2011.

1111.2v.JK