

		Module 1
<i>Alendroninezuur 70 Ranbaxy, tabletten 70 mg</i>	RVG 33920	Administrative Information and Prescribing Information
76,188 mg natriumalendronaat overeenkomend met 70 mg alendroninezuur		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1-1

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alendroninezuur 70 Ranbaxy, tabletten 70 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 70 mg alendroninezuur (overeenkomend met 76,188 mg natrium alendronaat).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot nagenoeg witte, ronde tabletten met aan de ene kant de inscriptie "A" en aan de andere kant de inscriptie "4".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van postmenopauzale osteoporose. Alendroninezuur vermindert het risico van vertebrale- en heupfracturen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosering is 70 mg éénmaal per week.

Voor een goede absorptie van alendroninezuur:

Alendroninezuur 70 Ranbaxy mag uitsluitend 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 alendroninezuur 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):

		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
<i>Alendroninezuur 70 Ranbaxy, tabletten 70 mg</i>	RVG 33920	
76,188 mg natriumalendronaat overeenkomend met 70 mg alendroninezuur		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1-2

- mag Alendroninezuur 70 Ranbaxy uitsluitend direct na het opstaan worden ingenomen met een vol glas leidingwater (niet minder dan 200 ml).
- dienen patiënten de tablet in zijn geheel in te slikken. Patiënten dienen niet op de tablet 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 pas minimaal 30 minuten na inname van de tablet plaats mag vinden.
- mogen patiënten tot ten minste 30 minuten na inname van Alendroninezuur 70 Ranbaxy tabletten niet gaan liggen.
- dient Alendroninezuur 70 Ranbaxy niet voor het slapen gaan of 's ochtends voor het opstaan ingenomen te worden.

Gebruik bij ouderen: In klinische studies is er geen met de leeftijd samenhangend verschil aangetoond in de werkzaamheid of het veiligheidsprofiel van alendroninezuur. 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. Alendroninezuur wordt niet aanbevolen voor patiënten met een nierfunctiestoornis waarbij de GFR minder is dan 35 ml/min, omdat hier onvoldoende ervaring mee is.

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alendroninezuur kan plaatselijke irritatie aan de mucosa van het bovenste deel van het maagdarmkanaal veroorzaken. Omdat er een kans is dat de onderliggende ziekte wordt verergerd, moet voorzichtigheid worden betracht als alendroninezuur wordt gegeven aan patiënten met een actieve aandoening van het bovenste deel van het maagdarmkanaal, zoals dysfagie, aandoening van de oesofagus, gastritis, duodenitis, ulcera of met een recente voorgeschiedenis (in het afgelopen jaar) van ernstige gastro-

		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
<i>Alendroninezuur 70 Ranbaxy, tabletten 70 mg</i>	RVG 33920	
76,188 mg natriumalendronaat overeenkomend met 70 mg alendroninezuur		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1-3

intestinale aandoeningen 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 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 (enkele gevallen waren ernstig en maakten opname in het ziekenhuis noodzakelijk), zoals oesofagitis, oesofagale ulcera en oesofageale erosies, in zeldzame gevallen gevolgd door oesofagus strictuur, zijn gemeld bij met alendroninezuur behandelde patiënten. Daarom moeten artsen alert zijn op elk signaal of verschijnsel dat kan wijzen op een mogelijke reactie aan de oesofagus; patiënten moeten geïnstrueerd worden om te stoppen met het gebruik van alendroninezuur en zich onder medische behandeling laten stellen als zich bij hen symptomen van oesofageale irritatie ontwikkelen, zoals dysfagie, pijn bij het slikken of retrosternale pijn, brandend maagzuur of verergering daarvan.

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

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. Een causaal verband kan niet worden uitgesloten.

Alendroninezuur 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 alendroninezuur 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 gecontroleerd worden.

Vanwege het positieve effect van alendroninezuur op de toename van botmineralisatie, kunnen verlagingen van het serumcalcium en serumfosfaat optreden. Deze zijn over het

		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
<i>Alendroninezuur 70 Ranbaxy, tabletten 70 mg</i>	RVG 33920	
76,188 mg natriumalendronaat overeenkomend met 70 mg alendroninezuur		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1-4

algemeen gering en asymptomatisch. Er zijn echter gevallen gerapporteerd van symptomatische hypocalciëmie, welke in sommige gevallen ernstig waren en meestal voorkwamen bij patiënten met predisponerende aandoeningen (zoals hypoparathyroïdie, vitamine-D-deficiëntie en calciummalabsorptie). Het is daarom belangrijk dat vooral patiënten, die glucocorticosteroïden krijgen, voldoende calcium en vitamine D binnenkrijgen.

Osteonecrose van de kaak, over het algemeen geassocieerd met het trekken van tanden en/ of plaatselijke infecties (inclusief osteomyelitis), werd gerapporteerd bij kankerpatiënten die een behandeling kregen met daarbij overwegend intraveneus toegediende bisfosfonaten. Veel van deze patiënten werden ook behandeld met chemotherapie en corticosteroïden. Osteonecrose van de kaak werd ook gerapporteerd bij patiënten met osteoporose die orale bifosfonaten innamen.

Een tandheelkundig onderzoek met geschikte preventieve tandheelkundige maatregelen zou overwogen moeten worden bij patiënten met gelijktijdig bestaande risicofactoren (zoals bij kanker, bij behandeling met chemotherapie, radiotherapie, corticosteroïden, bij slechte mondhygiëne, peridontale aandoeningen en roken) voordat met de behandeling met bisfosfonaten wordt gestart.

Patiënten, die behandeld worden met bisfosfonaten, zouden indien mogelijk invasieve tandheelkundige behandelingen moeten vermijden. Bij patiënten bij wie zich osteonecrose van de kaak ontwikkelt, terwijl ze behandeld worden met bisfosfonaten kan tandheelkundige chirurgie de toestand verergeren.

Er zijn geen gegevens beschikbaar die erop wijzen dat stoppen met de bisfosfonaatbehandeling bij patiënten die een tandheelkundige behandeling nodig hebben het risico op osteonecrose van de kaak vermindert.

Op basis van de klinische beoordeling van de behandelend arts en een individuele risico analyse zou het behandelingschema bepaald moeten worden voor iedere patiënt.

Atypische stressfracturen

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

		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
<i>Alendroninezuur 70 Ranbaxy, tabletten 70 mg</i>	RVG 33920	
76,188 mg natriumalendronaat overeenkomend met 70 mg alendroninezuur		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1-5

Bot-, gewrichts- en/of spierpijn werd gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met bisfosfonaten. Uit ervaringen sinds de introductie van het geneesmiddel is gebleken dat deze verschijnselen zelden ernstig zijn en/of leiden tot disfunctioneren (zie 4.8). De tijd totdat deze verschijnselen zich openbaarden varieert van een dag tot enkele maanden na het begin van de behandeling. Bij de meeste patiënten verminderden de verschijnselen nadat men met de behandeling was gestopt. Bij een klein deel van de patiënten keerden de verschijnselen weer terug nadat de behandeling met hetzelfde geneesmiddel of een ander bisfosfonaat werd hervat.

Patiënten moeten de instructie krijgen dat als zij een dosis Alendroninezuur 70 Ranbaxy 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Er worden geen andere klinisch belangrijke geneesmiddelinteracties verwacht. In de klinische studies ontving een aantal patiënten naast alendroninezuur ook oestrogenen (intravaginaal, transdermaal of oraal). Er werden geen bijwerkingen waargenomen die aan het gelijktijdig gebruik konden worden toegeschreven. Aangezien NSAID-gebruik geassocieerd wordt met gastrointestinale irritatie, dient men voorzichtig te zijn met gelijktijdig gebruik van alendroninezuur.

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik bij zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van alendroninezuur bij zwangere vrouwen. In onderzoek bij dieren zijn geen aanwijzingen gevonden voor een direct schadelijk effect op de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling of postnatale ontwikkeling.

Alendroninezuur, toegediend aan drachtige ratten, veroorzaakte dystokie die samenhang met hypocalciëmie (zie rubriek 5.3). Gezien de indicatie moet alendroninezuur niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
<i>Alendroninezuur 70 Ranbaxy, tabletten 70 mg</i>	RVG 33920	
76,188 mg natriumalendronaat overeenkomend met 70 mg alendroninezuur		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1-6

Gebruik bij het geven van borstvoeding

Het is onbekend of alendroninezuur bij mensen in de moedermelk wordt uitgescheiden. Gezien de indicatie moet alendroninezuur 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 70 Ranbaxy gemeld zijn, kunnen van invloed zijn op het vermogen van een patiënt om auto te rijden of machines te bedienen. De reactie op Alendroninezuur 70 Ranbaxy 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 alendroninezuur eenmaal per week 70 mg (n=519) overeen met dat van alendroninezuur 10 mg/dag (n=370).

In twee driejarige studies die nagenoeg identiek waren opgezet, kwamen de algehele veiligheidsprofielen van alendroninezuur 10 mg/dag en placebo bij postmenopauzale vrouwen (alendroninezuur 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 bij $\geq 1\%$ optraden in een van de behandelingsgroepen in de eenjarige studie, of bij $\geq 1\%$ van de patiënten die werden behandeld met 10 mg per dag alendroninezuur en met een hogere incidentie dan bij patiënten die placebo kregen tijdens de driejarige studies:

	Eenjarige studie		Driejarige studies	
	alendroninezuur eenmaal per week 70 mg (n=519)	alendroninezuur 10 mg/dag (n=370)	alendroninezuur 10 mg/dag (n=196)	Placebo (n=397)
	%	%	%	%
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</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

		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
<i>Alendroninezuur 70 Ranbaxy, tabletten 70 mg</i>	RVG 33920	
76,188 mg natriumalendronaat overeenkomend met 70 mg alendroninezuur		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1-7

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
Oesofagus ulcus	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>				
Skeletspierstelsel pijn (bot, spier of gewricht)	2,9	3,2	4,1	2,5
Spierspasme	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>				
Hoofdpijn	0,4	0,3	2,6	1,5

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

[Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$, inclusief geïsoleerde gevallen)]

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: overgevoeligheidsreacties inclusief urticaria en angio-oedeem

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden: symptomatische hypocalciëmie, vaak in combinatie met predisponerende aandoeningen zie rubriek 4.4

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: hoofdpijn

Oogaandoeningen:

Zelden: uveïtis, scleritis, episcleritis

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: buikpijn, dyspepsie, obstipatie, diarree, winderigheid, oesofagus ulcus*, dysfagie*, opgezette buik, zure reflux

Soms: misselijkheid, braken, gastritis, oesofagitis*, oesofageale erosies*, melena

Zelden: oesofagusstrictuur*, orofaryngeale ulceratie*, bovenste maagdarmkanaal-PUBS (perforatie, ulcus, bloeding) (zie Rubriek 4.4).

		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
<i>Alendroninezuur 70 Ranbaxy, tabletten 70 mg</i>	RVG 33920	
76,188 mg natriumalendronaat overeenkomend met 70 mg alendroninezuur		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1-8

* zie rubriek 4.2 en 4.4

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: huiduitslag, pruritis, erythema, alopecia
Zelden: huiduitslag met gevoeligheid voor licht
Zeer zelden en geïsoleerde gevallen: geïsoleerde gevallen van ernstige huidreacties, waaronder syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Vaak: skeletspierstelsel pijn (pijn aan bot, spier of gewricht)
Zelden: Osteonecrose van de kaak werd gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met bisfosfonaten. De meerderheid van de rapporten refereren aan kankerpatiënten, maar zulke incidenten zijn ook gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden voor osteoporose. Osteonecrose van de kaak wordt over het algemeen geassocieerd met het trekken van tanden en/of het optreden van plaatselijke infecties (inclusief osteomyelitis). Diagnose van kanker, behandeling met chemotherapie, radiotherapie, corticosteroiden en een slechte mondhygiëne worden ook beschouwd als risicofactoren; ernstige skeletspierstelsel (bot, spier of gewricht) pijn

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: Voorbijgaande symptomen als bij een acute-fasereactie (myalgie, malaise en zelden koorts), vaak optredend bij start van de behandeling.

Sinds de introductie van het geneesmiddel zijn de volgende bijwerkingen gemeld (frequentie onbekend):

Zenuwstelselaandoeningen:

Duizeligheid, dysgeusia

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Vertigo

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Gewrichtszwelling
Stressfractuur van het bovenbeenbot (zie rubriek 4.4)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Asthenie, perifere oedeem

Laboratoriumbevindingen

In klinisch onderzoek zijn asymptomatische, lichte en voorbijgaande verlagingen van het serumcalcium- en serumfosfaat waargenomen bij ongeveer 18% resp. 10% van de

		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
<i>Alendroninezuur 70 Ranbaxy, tabletten 70 mg</i>	RVG 33920	
76,188 mg natriumalendronaat overeenkomend met 70 mg alendroninezuur		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1-9

patiënten die 10 mg alendroninezuur per 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 mmol/l) en het serumfosfaat naar ≤ 2.0 mg/dl (0,65 mmol/l) waren echter voor beide behandelingsgroepen vergelijkbaar.

4.9 Overdosering

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

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over de behandeling van een overdosering met alendroninezuur. Om alendroninezuur te binden moeten melk of antacida worden toegediend. Vanwege het risico op oesofageale irritatie moet braken niet worden opgewekt en moet de patiënt volledig rechtop blijven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor de behandeling van botziekten, bisfosfonaten.

ATC-code: M05B A04

Het werkzame bestanddeel van Alendroninezuur Ranbaxy is alendroninezuur, een bisfosfonaat dat de door de osteoclasten veroorzaakte botafbraak remt zonder een direct effect op de botvorming. In preklinisch onderzoek is vastgesteld dat alendroninezuur 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 alendroninezuur 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 70 mg alendroninezuur eenmaal in de week (n=519) en 10 mg alendroninezuur per 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

		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
<i>Alendroninezuur 70 Ranbaxy, tabletten 70 mg</i>	RVG 33920	
76,188 mg natriumalendronaat overeenkomend met 70 mg alendroninezuur		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1-10

was in de groep met 70 mg eenmaal in de week 5,1% (95% BI: 4,8, 5,4%) en in de groep met 10 mg per dag 5,4% (95% BI: 5,0, 5,8%). De gemiddelde BMD-verhogingen in de groep met 70 mg eenmaal per week respectievelijk 10 mg per 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 alendroninezuur op de botmassa en fractuurincidentie bij postmenopauzale vrouwen zijn onderzocht in twee initiële identiek opgezette werkzaamheidstudies (n=994) en in de Fracture Intervention Trial (FIT: n=6459).

In de initiële werkzaamheidstudies waren de gemiddelde verhogingen van de botmineraaldichtheid (BMD) met 10 mg alendroninezuur per dag ten opzichte van placebo na 3 jaar 8,8%, 5,9% en 7,8% voor respectievelijk de wervelkolom, femurhals en trochanter. Ook de BMD van het lichaam als geheel nam significant toe. Bij met alendroninezuur behandelde patiënten was het deel van de patiënten dat één of meer wervelfracturen kregen met 48% vermindert (alendroninezuur 3,2% vs. placebo 6,2%) ten opzichte van de met placebo behandelde groep. In de tweejarige verlenging van deze studies bleef de BMD van de wervelkolom en de trochanter toenemen en bleef de BMD van de femurhals en het lichaam als geheel gelijk.

FIT omvatte twee placebo-gecontroleerde studies met dagelijkse toediening van alendroninezuur (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 een dagelijkse alendroninezuur toediening de incidentie van ≥ 1 nieuwe wervelfracturen met 47% (alendroninezuur 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 bij de analyse van de subgroep vrouwen met osteoporose (37% van de gehele populatie die aan de bovengenoemde definitie van osteoporose voldoet) in de incidentie van heupfracturen (alendroninezuur 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%).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
<i>Alendroninezuur 70 Ranbaxy, tabletten 70 mg</i>	RVG 33920	
76,188 mg natriumalendronaat overeenkomend met 70 mg alendroninezuur		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1-11

Vergeleken met een intraveneuze referentiedosis was de orale gemiddelde biologische beschikbaarheid van alendroninezuur toegediend twee uur vóór een standaardontbijt op de nuchtere maag, bij vrouwen 0,64% voor doses van 5 tot 70 mg. Toediening van alendroninezuur één uur of een half uur vóór een standaardontbijt geeft een gelijke vermindering van de biologische beschikbaarheid naar een geschatte 0,46% en 0,39% respectievelijk. In osteoporosestudies was alendroninezuur effectief als het minstens 30 minuten vóór het eerste voedsel of drinken van de dag werd toegediend.

Wanneer alendroninezuur met of tot twee uur na een standaardontbijt werd toegediend, was de biologische beschikbaarheid verwaarloosbaar. Gelijktijdige toediening van alendroninezuur 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 klinisch relevante verandering van de orale biologische beschikbaarheid van alendroninezuur (een gemiddelde toename in de orde van 20% tot 44%).

Distributie

Studies bij ratten hebben aangetoond dat alendroninezuur na intraveneuze toediening van 1 mg/kg tijdelijk gedistribueerd wordt naar de weke weefsels, maar daarna snel herverdeeld wordt naar het bot of in de urine wordt uitgescheiden. Het gemiddelde steady-stateverdelingsvolume, exclusief bot, is bij mensen ten minste 28 liter. De plasmaconcentraties na toediening van therapeutische orale doses liggen beneden de detectiegrens (< 5 ng/ml). De eiwitbinding in het plasma bij de mens is ongeveer 78%.

Biotransformatie

Er zijn geen aanwijzingen dat alendroninezuur wordt gemetaboliseerd bij mens of dier.

Eliminatie

Na een eenmalige intraveneuze dosis van [¹⁴C]alendroninezuur 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 alendroninezuur 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 bij mensen wordt op meer dan tien jaar geschat, wat een maat is voor de vrijmaking van alendronine zuur uit het skelet. Bij ratten wordt alendroninezuur 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

		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
<i>Alendroninezuur 70 Ranbaxy, tabletten 70 mg</i>	RVG 33920	
76,188 mg natriumalendronaat overeenkomend met 70 mg alendroninezuur		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1-12

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 opname in het bot.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens afkomstig uit conventionele onderzoeken op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel, duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Onderzoek bij ratten liet zien dat behandeling met alendroninezuur tijdens de dracht bij wijfjes tijdens de partus gepaard ging met dystokie wat gerelateerd is aan hypocalciëmie. In studies vertoonden ratten die een hoge doses toegediend kregen een hogere incidentie van onvolledige foetale ossificatie. De relevantie voor de mens is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat
Talc
Colloïdaal silica, watervrij

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
<i>Alendroninezuur 70 Ranbaxy, tabletten 70 mg</i>	RVG 33920	
76,188 mg natriumalendronaat overeenkomend met 70 mg alendroninezuur		
1.3.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1-13

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten worden geleverd in PA/Al/PVC//Al blisterverpakkingen.

De blisterverpakkingen zijn verpakt in een doos met 2, 4, 8, 12 of 40 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Ranbaxy (UK) Limited
Building 4, Chiswick Park,
566 Chiswick High Road,
Londen, W4 5YE,
Verenigd Koninkrijk

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

RVG 33920

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

19 december 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 22 november 2010