

1.3.1.1 Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alendroninezuur Accord 10 mg Tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg alendroninezuur (als natriumalendronaat)

Hulpstoffen: Elke tablet bevat 60,867 mg watervrij lactose

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte tot gebroken witte ovale, biconvexe tabletten met de opdruk '10' aan de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicatie

- Behandeling van postmenopauzale osteoporose. Alendroninezuur vermindert het risico van wervel- en heupfracturen.
- Behandeling van osteoporose bij mannen met verhoogd risico op fracturen. Vermindering van de incidentie van vertebrale fracturen is aangetoond, maar niet van non-vertebrale fracturen.
- Preventie van door glucocorticoïden veroorzaakte osteoporose.

Risicofactoren die vaak worden geassocieerd met de ontwikkeling van osteoporose zijn onder andere een tengere lichaamsbouw, familiale voorgeschiedenis van osteoporose, vroege menopauze, matig-lage botdichtheid en langdurige behandeling met glucocorticoïden, vooral in hoge doseringen (15 mg/dag).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De optimale duur van de behandeling met bisfosfonaten voor osteoporose is niet vastgesteld. De noodzaak van het voortzetten van de behandeling moet periodiek opnieuw worden geëvalueerd op basis van de voordelen en potentiële risico's van Alendroninezuur Accord 10 mg Tabletten voor de individuele patiënt, vooral als het product al 5 jaar of langer wordt gebruikt.

Behandeling van postmenopauzale osteoporose:
De aanbevolen dosering is 10 mg eenmaal daags.

Behandeling van osteoporose bij mannen:
De aanbevolen dosering is 10 mg eenmaal daags.

Preventie van door glucocorticoïden veroorzaakte osteoporose:
Voor postmenopauzale vrouwen die niet worden behandeld met oestrogenen, is de aanbevolen dosering één tablet van 10 mg per dag. Voor andere populaties zie Samenvatting van de productkenmerken voor preparaten die 5 mg alendronaat bevatten.

Ouderen

In klinische studies was er geen leeftijdsgerelateerd verschil met betrekking tot de werkzaamheid of het veiligheidsprofiel van alendronaat. Daarom hoeft de dosering bij ouderen niet aangepast te worden.

Gestoorde nierfunctie

Bij patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van meer dan 35 ml/min hoeft de dosering niet aangepast te worden. Alendronaat wordt niet aangeraden voor patiënten met een verminderde nierfunctie als de GFR minder dan 35 ml/min is, omdat hiermee geen ervaring is.

Gestoorde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig.

Pediatrische patiënten

Natriumalendronaat wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar omdat er onvoldoende gegevens zijn over de veiligheid en werkzaamheid voor aandoeningen die worden geassocieerd met osteoporose bij kinderen (zie ook rubriek 5.1).

Wijze van toediening:

Oraal gebruik.

Voor verkrijgen van toereikende absorptie van alendronaat: Alendroninezuurtabletten moeten 's ochtends meteen na het opstaan op een lege maag worden ingenomen, alleen met leidingwater, minimaal 30 minuten vóór de eerste maaltijd, drinken of andere medicatie van die dag. Andere dranken (inclusief mineraalwater), eten en sommige geneesmiddelen kunnen de absorptie van alendronaat verminderen (zie rubriek 4.5).

Om ervoor te zorgen dat de tablet in de maag terechtkomt en zodoende vermindering van het risico op lokale irritatie/bijwerkingen en irritatie/bijwerkingen in de slokdarm (zie rubriek 4.4)

- Alendroninezuurtabletten dienen alleen bij het opstaan te worden ingenomen, met een vol glas water (niet minder dan 200 ml).
- Alendroninezuurtabletten moeten heel worden ingeslikt. De patiënt mag de tabletten niet kauwen, zuigen of in de mond uiteen laten vallen 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 tot minstens 30 minuten na de inname van alendroninezuurtabletten niet gaan liggen.

- Alendroninezuurtabletten mogen niet worden ingenomen voor het slapen gaan of 's ochtends voor het opstaan.

Patiënten moeten calcium en vitamine D suppletie krijgen als hun dieet ontoereikend is (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Alendroninezuurtabletten zijn gecontraïndiceerd bij:

- Afwijkingen aan de oesofagus en andere factoren die de lediging van de oesofagus kunnen vertragen, zoals strictuur of achalasia.
- Niet minstens 30 minuten rechtop kunnen staan of zitten.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Hypocalciëmie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijwerkingen aan het bovenste deel van het maagdarmkanaal

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

Bij met alendroninezuur behandelde patiënten zijn bijwerkingen aan de oesofagus gemeld (waarvan sommige ernstig waren en ziekenhuisopname noodzakelijk was), zoals oesofagitis, oesofagus-ulcera en oesofagus-erosies, in zeldzame gevallen gevolgd door oesofagusstrictuur of -perforatie. Daarom dient de arts alert te zijn op tekenen of symptomen van een mogelijke reactie aan de oesofagus. Patiënten moeten de instructie krijgen om het gebruik van alendroninezuur 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, of nieuw/verergerd zuurbranden (zie rubriek 4.8).

De kans op ernstige oesofageale bijwerkingen lijkt groter bij patiënten die alendroninezuurtabletten niet juist innemen en/of alendroninezuurtabletten blijven gebruiken nadat zich symptomen hebben ontwikkeld die op oesofageale irritatie wijzen. Het is 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 na de introductie van het geneesmiddel zeldzame gevallen van ulcera ventriculi

en ulcera duodeni gerapporteerd, in sommige gevallen ernstig en met complicaties (zie rubriek 4.8)..

Osteonecrose van de kaak

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 in overweging worden genomen bij de evaluatie van het risico dat de individuele patiënt loopt op het ontwikkelen van osteonecrose van de kaak:

- sterkte van het bisfosfonaat (hoogst voor zolendroninezuur), wijze van toediening (zie hierboven) en cumulatieve dosis
- kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroïden, angiogeneseremmers, roken

een voorgeschiedenis van een tandaandoening, slechte mondhygiëne, parodontitis, invasieve tandheelkundige ingrepen en een slecht passend kunstgebit.

Bij patiënten met een slechte gebitsstatus moet voor 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 de behandeling met bisfosfonaten moet alle patiënten worden aanbevolen om te zorgen voor een goede mondhygiëne, om regelmatig voor controle-onderzoek naar de tandarts te gaan en om orale symptomen zoals loszittende tanden, pijn of zwelling, te melden.

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang is gemeld bij gebruik van bisfosfonaten, vooral in samenhang met langdurige behandeling. Mogelijke risicofactoren voor osteonecrose van de uitwendige gehoorgang zijn onder andere gebruik van steroïden en chemotherapie en/of lokale risicofactoren zoals infectie of trauma. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van osteonecrose van de uitwendige gehoorgang bij patiënten die bisfosfonaten toegediend krijgen en bij wie oorsymptomen zoals pijn of afscheiding, of chronische oorinfecties optreden.

Skeletspierpijn

Bot-, gewrichts- en/of spierpijn is gemeld bij patiënten die bisfosfonaten kregen. De post-marketingervaring is dat deze symptomen zelden ernstig en/of invaliderend zijn (zie rubriek 4.8). De latentietijd van de symptomen varieerde van één dag tot enkele maanden na het begin van de behandeling. Bij de meeste patiënten verdwenen de symptomen na staken van de behandeling. Bij een subgroep van de patiënten traden de symptomen weer op als de patiënt aan hetzelfde geneesmiddel of een ander bisfosfonaat werd blootgesteld.

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.

Atypische fracturen van andere botten

Atypische fracturen van andere botten, zoals de ellepijp en het scheenbeen, zijn ook gemeld bij patiënten die langdurig werden behandeld. Net als bij atypische femurfracturen treden deze fracturen op na minimaal of geen trauma en sommige patiënten ervaren prodromale pijn voordat ze zich presenteren met een voltooide fractuur. In geval van een ellepijpfraactuur kan dit gepaard gaan met herhaalde belasting die gepaard gaat met langdurig gebruik van loophulpmiddelen.

Huidreacties

Na het op de markt brengen werden er zelden ernstige huidreacties vermeld, inclusief Stevens-Johnson Syndroom en toxische epidermale necrolyse.

Nierfunctiestoornissen

Alendroninezuurtabletten worden niet aangeraden voor patiënten met een verminderde nierfunctie als de GFR minder dan 35 ml/min is (zie rubriek 4.2).

Bot- en mineraalmetabolisme

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

Hypocalciëmie moet eerst worden verholpen voordat therapie met alendroninezuur wordt ingesteld (zie rubriek 4.3). Ook andere aandoeningen die het

mineraalmetabolisme beïnvloeden (zoals vitamine-D-deficiëntie en hypoparathyreoïdie) moeten eerst adequaat worden behandeld voordat u met dit geneesmiddel begint. 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, met name bij patiënten die glucocorticoïden gebruiken en bij wie de calciumabsorptie kan zijn afgenomen. Deze zijn over het algemeen gering en asymptomatisch. Er is echter in zeldzame gevallen melding gemaakt van symptomatische hypocalciëmie, die in sommige gevallen ernstig was en meestal voorkwam bij patiënten met predisponerende aandoeningen (zoals hypoparathyreoïdie, vitamine-D-deficiëntie en calciummalabsorptie).

Het is daarom vooral belangrijk dat patiënten die glucocorticosteroïden krijgen, voldoende calcium en vitamine D binnenkrijgen.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer voedsel en drank (waaronder mineraalwater), calciumsupplementen, antacida en sommige orale geneesmiddelen tegelijkertijd worden ingenomen, kunnen deze de absorptie van alendroninezuur beïnvloeden. Daarom moeten patiënten die alendroninezuurtabletten hebben ingenomen, minstens 30 minuten wachten voordat zij andere orale geneesmiddelen gebruiken (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Er worden geen andere klinisch belangrijke geneesmiddeleninteracties verwacht. In twee klinische studies van respectievelijk één en twee jaar bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose werd het gelijktijdig gebruik van HRT (oestrogeen ± progesteron) en alendroninezuurtabletten onderzocht. (5.1 Farmacodynamische eigenschappen, *gelijktijdig gebruik met oestrogeen/hormoonvervangings therapie (HRT)*). Gelijktijdig gebruik van alendroninezuur en HRT resulteerde in grotere toename van de botdichtheid en grotere afname van het botmetabolisme dan bij elk van de behandelingen in monotherapie werd gezien. Bij deze onderzoeken kwam het veiligheids- en verdraagzaamheidsprofiel van de combinatie overeen met die van de individuele behandelingen.

Aangezien gebruik van NSAID's wordt geassocieerd met irritaties van het maag-darmstelsel, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik met alendronaat.

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

4.6 vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De gegevens over het gebruik van alendroninezuur door zwangere vrouwen zijn ontoereikend. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Alendroninezuur, toegediend aan drachtige ratten, veroorzaakte dystokie die samenhang met hypocalciëmie (zie rubriek 5.3).

Alendroninezuur mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Het is onbekend of alendronaat/metabolieten bij mensen in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Alendronaat mag niet worden gebruikt tijdens de borstvoedingperiode.

Vruchtbaarheid

Bisfosfonaten worden in de botmatrix opgenomen, vanwaar zij geleidelijk over een periode van jaren worden vrijgegeven. De hoeveelheid bisfosfonaat opgenomen in botten van volwassenen, en dientengevolge, de hoeveelheid die vrijgegeven kan worden in de systemische circulatie, hangt direct samen met de dosering en de duur van het bisfosfonaatgebruik (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar over risico's bij menselijke foetussen. Er is echter een theoretisch risico voor schade aan de foetus, voornamelijk skeletaal, als een vrouw zwanger wordt na afloop van een behandeling met bisfosfonaten. De invloed van variabelen op het risico, zoals de tijd tussen stopzetting van de behandeling met bisfosfonaten tot bevruchting, de gebruikte bisfosfonaat en de toedieningsweg (intraveneus versus oraal), is niet bestudeerd.

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

Alendroninezuur heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten kunnen bepaalde bijwerkingen ervaren (bijvoorbeeld wazig zien, duizeligheid en ernstige bot-, spier- of gewrichtspijn (zie rubriek 4.8)) die de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

'Alendroninezuur' is onderzocht in negen grote klinische onderzoeken (n=5886). Tijdens de langst lopende onderzoeken onder postmenopauzale vrouwen is vijf jaar aan ervaring vergaard. Er zijn 2 jaars veiligheidsgegevens beschikbaar van mannen met osteoporose en van mannen en vrouwen die glucocorticoïden gebruiken.

In een eenjarig onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose kwam het algehele veiligheidsprofiel van 'Alendroninezuur' 70 mg/eenmaal per 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 zeker met het geneesmiddel samenhangend, worden hieronder genoemd als zij optraden bij $\geq 1\%$ in een van de behandelingsgroepen in de eenjarige studie of bij $\geq 1\%$ van de patiënten die werden behandeld met 10 mg alendronaat per dag en met een hogere incidentie dan bij patiënten die placebo kregen tijdens de driejarige studies.

	Eenjarige studie		Driejarige studies	
	'Alendronine-zuur' eenmaal per week tablet 70 mg (n = 519) %	Alendronaat 10 mg/dag (n = 370) %	alendronaat 10 mg/dag (n = 196) %	Placebo (n = 397) %
<i>Maagdarmstelsel</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
nausea	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
dysfagie	0,4	0,5	1,0	0,0
flatulentie	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>Skeletspierstelsel</i>				
pijn in het skeletspierstelsel (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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

De frequenties worden als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($1/100$, $< 1/10$), Soms ($1/1000$, $< 1/100$), Zelden ($1/10.000$, $< 1/1000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteem-aandoeningen:	Zelden	overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria en angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen:	Zelden	symptomatische hypocalciëmie, vaak samengaan met predisponerende aandoeningen. [§]
Zenuwstelsel-aandoeningen:	Vaak	hoofdpijn, duizeligheid [†]
	Soms	dysgeusie [†]
Oogaandoeningen:	Soms	oogontsteking (uveïtis, scleritis of episcleritis)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:	Vaak	vertigo [†]
	Zeer zelden	Osteonecrose van de externe gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse)
Maagdarmstelsel-aandoeningen:	Vaak:	buikpijn, dyspepsie, constipatie, diarree, flatulentie, ulcus oesofagi*, dysfagie*, opgezette buik, zure reflux
	Soms:	misselijkheid, braken, gastritis, oesofagitis*, oesofaguserosies, melaena [†]
	Zelden:	oesofagusstrictuur*, orofaryngeale ulceratie*, PUBs (perforatie, ulcus, bloeding) in het bovenste deel van het maagdarmstelsel [§]
Huid- en onderhuid-aandoeningen:	Vaak:	alopecia [†] , pruritus [†]
	Soms:	uitslag, erytheem
	Zelden:	uitslag met fotosensitiviteit, ernstige huidreacties waaronder Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse [‡]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:	Zeer vaak:	skeletspierstelsel pijn (bot, spier of gewricht) die soms ernstig is ^{†§}
	Vaak:	zwellen van de gewrichten [†]
	Zelden:	Osteonecrose van de kaak ^{‡§} ; atypische subtrochantere en diafysaire femurschachtfracturen (bijwerking van de bisfosfonaatklasse) [⊥]
	Niet bekend	atypische fractuur van andere botten
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	Vaak:	asthenie [†] , perifeer oedeem [†]
	Soms:	Voorbijgaande symptomen als bij een acute fase reactie (myalgie, malaise en

		in zeldzame gevallen koorts), gewoonlijk bij instelling van de behandeling [†] .
<p>[§]Zie rubriek 4.4</p> <p>[†]Frequentie in klinisch onderzoek was gelijk aan die in de geneesmiddel- en placebogroep.</p> <p>[*]Zie rubriek 4.2 en 4.4</p> <p>[‡]Deze bijwerking werd geïdentificeerd via postmarketing surveillance. De frequentie 'zelden' werd geschat op basis van relevante klinische onderzoeken.</p>		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Atypische subtrochantere en diafysaire femurfracturen Hoewel de pathofysiologie onzeker is, duidt consistent bewijs uit epidemiologische onderzoeken op een verhoogd risico op atypische subtrochantere en diafysaire femurfracturen bij langdurige behandeling met bisfosfonaten voor postmenopauzale osteoporose, vooral na drie tot vijf jaar gebruik. Het absolute risico op atypische subtrochantere en diafysaire pijpbeenfracturen (bijwerking van de bisfosfonaatklasse) blijft zeldzaam.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Behandeling

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over overdosering met alendroninezuur. Om alendroninezuur te binden moet 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

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Geneesmiddelen die invloed hebben op de botstructuur en botmineralisatie, bisfosfonaten.

ATC code: M05BA04

Werkingsmechanisme

Alendroninezuur is een bisfosfonaat dat de door de osteoclasten veroorzaakte botresorptie remt zonder een direct effect op de botvorming. Het bot dat tijdens behandeling met alendroninezuur wordt gevormd is van een normale kwaliteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Behandeling van postmenopauzale osteoporose

De effecten van alendroninezuur op de botmassa en fractuurincidentie bij postmenopauzale vrouwen zijn onderzocht in twee identiek opgezette initiële 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. De BMD van het lichaam als geheel nam ook significant toe. Bij met alendroninezuur behandelde patiënten was het deel van de patiënten die één of meer wervelfracturen kregen met 48% verminderd in vergelijking tot patiënten die placebo kregen. In de tweejarige verlenging van deze studies bleef de BMD van de wervelkolom en de trochanter toenemen. Tevens bleef de BMD van de femurhals en het gehele lichaam behouden.

De FIT-studie omvatte twee placebo-gecontroleerde studies: een driejarig onderzoek bij 2027 patiënten die bij aanvang minstens één wervel(compressie)fractuur hadden, en een vierjarig onderzoek bij 4432 patiënten met lage botmassa maar zonder wervelfractuur bij aanvang. Van deze 4.432 patiënten had 37% osteoporose, gedefinieerd als een BMD van de femurhals van minstens 2,5 standaarddeviaties onder het gemiddelde voor jonge volwassen vrouwen. Bij alle FIT-patiënten met osteoporose uit beide studies verminderde alendroninezuur de incidentie van: ≥ 1 nieuwe wervelfractuur met 48%, meerdere wervelfracturen met 87%, ≥ 1 pijnlijke wervelfractuur met 45%, pijnlijke botbreuken met 31% en heupfractuur met 54%. Algemeen genomen tonen deze resultaten aan dat alendroninezuur consequent werkzaam is in de vermindering van de incidentie van fracturen, waaronder wervel- en heupfracturen – de met osteoporose in verband gebrachte fracturen die voor de grootste morbiditeit zorgen.

Preventie van postmenopauzale osteoporose

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

Gelijktijdig gebruik met oestrogeen/hormoontherapie (HRT)

In een tweejarige studie bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose en een eerdere hysterectomie, werden de effecten onderzocht op BMD van behandeling met alendroninezuurtabletten 10 mg eenmaal daags en geconjugeerd oestrogeen (0,625 mg/dag), apart of in combinatie. Na twee jaar was de verhoging ten opzichte van baseline in BMD van de lumbale wervelkolom beduidend groter in de groep met combinatietherapie (8,3%) dan met oestrogeen of alendroninezuurtabletten alleen (beide 6,0%).

In een eenjarige studie bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose werden de effecten onderzocht op BMD bij bestaande behandeling (minstens een jaar) met stabiele doseringen HRT (oestrogeen ± progesteron), als daarbij behandeling met alendroninezuurtabletten werd ingesteld. Na de toevoeging van alendroninezuurtabletten 10 mg eenmaal daags aan HRT werden na één jaar beduidend grotere verhogingen van BMD van de lumbale wervelkolom aangetoond (3.7%) vs. HRT alleen (1,1%).

Bij deze studies werden ook significante verhogingen of gunstige ontwikkelingen aangetoond in BMD voor de heup, femurhals en trochanter bij combinatietherapie in vergelijking met HRT alleen. Er werd geen significant effect aangetoond op de BMD van het lichaam als geheel.

Behandeling van osteoporose bij mannen

In een tweejarige studie is de werkzaamheid van alendroninezuurtabletten 10 mg eenmaal daags bij mannen met osteoporose (leeftijd 31-87 jaar, gemiddeld 63) aangetoond. Na twee jaar waren de gemiddelde verhogingen in BMD bij mannen die alendroninezuurtabletten 10 mg/dag kregen toegediend in vergelijking tot mannen die placebo kregen als volgt: lumbale wervelkolom 5,3%; femurhals 2,6%; trochanter 3,1%; totale BMD 1,6%. Alendroninezuurtabletten waren effectief ongeacht leeftijd, ras, gonadale functie, uitgangswaarde voor botmetabolisme of uitgangswaarde voor BMD. Net als in de veel grotere studies bij postmenopauzale vrouwen verminderde alendroninezuurtabletten 10 mg/dag bij deze 127 mannen de incidentie van nieuwe wervelfracturen (beoordeeld met kwantitatieve radiografie) in vergelijking met placebo (0,8% respectievelijk 7,1%) en als gevolg daarvan ook het lengteverlies (-0,6 mm respectievelijk -2,4 mm).

Door glucocorticoïden veroorzaakte osteoporose

De werkzaamheid van alendroninezuurtabletten 5 en 10 mg per dag bij mannen en vrouwen die minstens 7,5 mg/dag prednison (of equivalent gebruiken), is aangetoond in twee studies. Na twee jaar behandeling was de BMD-toename van de wervelkolom (in vergelijking tot placebo) met alendroninezuurtabletten 5 en 10 mg/dag 3,7% respectievelijk 5,0%. Significante toename in BMD werd ook waargenomen in de femurhals, trochanter en in het lichaam als geheel. Bij postmenopauzale vrouwen die niet met oestrogeen werden behandeld, werden grotere toenames in BMD van de lumbale wervelkolom en de trochanter waargenomen bij vrouwen die 10 mg alendroninezuurtabletten per dag kregen toegediend dan bij vrouwen die 5 mg per dag kregen. Alendroninezuurtabletten waren effectief ongeacht de dosering of de duur van de behandeling met glucocorticoïden. Uit samengevoegde gegevens van drie doseringsgroepen (twee jaar lang 5 of 10 mg, of een jaar lang 2,5 mg en vervolgens een

jaar lang 10 mg) bleek dat er na twee jaar een significante afname was in de incidentie van nieuwe wervelfracturen (alendroninezuur 0,7% vs. placebo 6.8%). .

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

Pediatrische patiënten

Het gebruik van natriumalendronaat is onderzocht in een klein aantal patiënten van jonger dan 18 jaar met osteogenesis imperfecta. De resultaten van het onderzoek zijn ontoereikend om het gebruik van natriumalendronaat bij pediatrische patiënten met osteogenesis imperfecta te ondersteunen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Vergeleken met een intraveneuze (IV) referentiedosis was de biologische beschikbaarheid van alendroninezuurtabletten toegediend twee uur voor een gestandaardiseerd ontbijt op de nuchtere maag, bij vrouwen 0,7% voor doses van 5 tot 40 mg. De orale biologische beschikbaarheid bij mannen (0,6%) was vergelijkbaar met die bij vrouwen. De biologische beschikbaarheid nam af naar een geschatte 0,46% en 0,39% als alendroninezuurtabletten een uur respectievelijk een half uur voor een gestandaardiseerd ontbijt werden toegediend. In osteoporosestudies waren alendroninezuurtabletten effectief als ze minstens 30 minuten voor het eerste voedsel of drinken van de dag werden toegediend.

Als alendroninezuurtabletten gelijk met of tot twee uur na een gestandaardiseerd ontbijt werden 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 significante verandering van de orale biologische beschikbaarheid van alendroninezuur (een gemiddelde toename in de orde van 20 tot 44%).

Distributie

Studies bij ratten tonen aan dat alendroninezuurtabletten, na intraveneuze toediening van 1 mg/kg, tijdelijk gedistribueerd worden naar de weke weefsels, maar daarna snel herverdeeld worden naar het bot of in de urine wordt uitgescheiden. Het gemiddelde steady-state verdelingsvolume, exclusief bot, is bij mensen ten minste 28 liter. De plasmaconcentraties van het geneesmiddel na therapeutische orale doses liggen beneden de analytische 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] alendroninezuurtabletten 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 alendroninezuurtabletten 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 eliminatiehalfwaardetijd bij de mens wordt op meer dan tien jaar geschat, wat de vrijgifte van alendroninezuur uit het skelet weergeeft. Bij ratten worden alendroninezuurtabletten 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.

Nierfunctiestoornis

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 alendroninezuur via de nieren bij patiënten met een gestoorde nierfunctie verminderd zal zijn. Daarom valt bij patiënten met een verstoorde nierfunctie (zie rubriek 4.2) een iets grotere accumulatie van alendroninezuur in het bot te verwachten.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Bij proefdieren bleken de belangrijkste doelorganen voor toxiciteit de nieren en het maagdarmkanaal te zijn. Niertoxiciteit werd alleen waargenomen bij orale doseringen > 2 mg/kg/dag (tien maal de aanbevolen dosering) en was na histologisch onderzoek alleen waarneembaar als kleine, wijd verbreide nefritishaarden, zonder aanwijsbaar effect op de nierfunctie. De gastro-intestinale toxiciteit, die alleen bij knaagdieren werd gezien, trad op bij doseringen > 2,5 mg/kg/dag en lijkt het gevolg te zijn van een direct effect op de slijmvliezen. Er is geen verdere relevante informatie.

Significante letaliteit na een enkele orale dosis werd gezien bij vrouwelijke ratten en muizen bij respectievelijk 552 mg/kg (3256 mg/m²) en 966 mg/kg (2898 mg/m²) (overeenkomend met orale doseringen* voor de mens van 27.600 en 48.300 mg). Bij mannetjesdieren lagen deze waarden iets hoger; respectievelijk 626 en 1280 mg/kg. Er trad geen letaliteit op bij honden bij orale doseringen tot 200 mg/kg (4000 mg/m²) (overeenkomend met een orale dosering* voor de mens van 10.000 mg).

* Gebaseerd op een patiëntengewicht van 50 kg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij lactose
Microkristallijne cellulose (E460)
Croscarmellose natrium

Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Bijzondere maatregelen voor de bewaring

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Opake, witte PVC/ALU doordrukstrip

Verpakkingsgrootte: 14 tabletten, 28 tabletten, 30 tabletten, 50 tabletten, 56 tabletten, 84 tabletten, 90 , 98 , 112 of 140 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

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

Alendroninezuur Accord 10 mg Tabletten: RVG 100473

9. DATUM VAN EERSTE REGISTRATIE/HERNIEUWING VAN DE REGISTRATIE

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 Januari 2009

Datum van laatste verlenging: 26 augustus 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.7 en 4.8: 3 januari 2025