1.3.1.1 Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alendroninezuur Accord 70 mg Tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 70 mg alendroninezuur (als natriumalendronaat)
Hulpstoffen: Elke tablet bevat 272,070 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 'AHI' 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.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De aanbevolen dosering is 1 tablet van 70 mg per week.

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

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 70 mg Tabletten voor de individuele patiënt, vooral als het product al 5 jaar of langer wordt gebruikt.

Ouderen
In klinische studies was er geen leeftijdsgerelateerd verschil met betrekking tot de werkzaamheid of het veiligheidsprofiel van alendroninezuur. 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. Alendroninezuurtabletten worden niet aangeraden voor

patiënten met een verminderde nierfunctie als de GFR minder dan 35 ml/min is, omdat hiermee geen ervaring is.

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).

Alendroninezuur Accord 70 mg tabletten zijn niet onderzocht voor de behandeling van door glucocorticoïden veroorzaakte osteoporose.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Voor en goede absorptie van alendroninezuur:
Alendroninezuurtabletten moeten op een lege maag, met alleen leidingwater worden ingenomen, ten minste 30 minuten voor het eerste eten, drinken of andere geneesmiddelen van die dag. Andere dranken (inclusief mineraalwater), eten en sommige geneesmiddelen kunnen de absorptie van alendroninezuur verminderen (zie rubriek 4.5).
Om ervoor te zorgen dat de tablet in de maag terechtkomt en dus de kans op lokale en oesofageale irritatie/bijwerkingen te verminderen (zie rubriek 4.4):
• Alendroninezuurtabletten dienen alleen bij het opstaan te worden ingenomen, met een vol glas water (niet minder dan 200 ml).
• Patiënten dienen de tablet niet te kauwen of te vermalen, of in de mond te laten oplossen wegens de kans 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 alendroninezuur 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

Alendroninezuur is gecontraïndiceerd bij:
• Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubrik 6.1 vermelde hulpstoffen.
• 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 staan of zitten.
• 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 alendroninezuurtabletten worden gegeven aan patiënten met een actieve aandoening aan het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal, zoals dysfagie, aandoening van de oesofagus, gastritis, duodenitis, ulcera of met een recente voorgeschiedenis (in het afgelopen jaar) van een ernstige gastro-intestinale aandoening 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 bekende Barrett-slokdarm, moeten voorschrijvers per patiënt op individuele basis rekening houden met de voordelen en de potentiële risico's van alendronaat.

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 alendroninezuurtabletten 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.

De kans op ernstige oesofageale bijwerkingen lijkt groter bij patiënten die alendroninezuur 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.

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 worden overwogen bij de beoordeling van het risico van een patiënt op osteonecrose van de kaak:
- potentie van het bisfosfonaat (hoogste voor zolendroninezuur), toedieningsweg (zie boven) en cumulatieve dosis
- kanker, chemotherapie, bestraling, corticosteroïden, roken
- voorgeschiedenis van gebitsaandoening, slechte mondhygiëne, periodontale aandoening, invasieve tandheelkudige ingrepen en slecht passende prothesen.

Bij patiënten met een slecht gebit moet voor behandeling met bisfosfonaten een tandheelkundig onderzoek met passende preventieve tandheelkundige maatregelen worden overwogen.

Tijdens behandeling moeten invasieve tandheelkundige ingrepen bij deze patiënten zo mogelijk worden vermeden. Bij patiënten die tijdens therapie met een bisfosfonaat osteonecrose van de kaak krijgen, kan tandheelkundige chirurgie de aandoening verergeren. Voor patiënten die een tandheelkundige ingreep moeten ondergaan, zijn er geen gegevens waaruit blijkt of stopzetting van behandeling met een bisfosfonaat het risico op osteonecrose van de kaak vermindert.

De behandelend arts moet zich bij de behandeling van elke patiënt door zijn klinisch oordeel laten leiden op basis van de individuele voor- en nadelen voor de patiënt.

Tijdens behandeling met een bisfosfonaat moet alle patiënten aangeraden worden om te zorgen voor een goede mondhygiëne, om regelmatig hun gebit te laten controleren en om alle verschijnselen in de mond te melden, zoals loszittende gebitselementen, pijn of zwelling.

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 waaronder 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.

Huidreacties
Na het op 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, ouder worden en gebruik van glucocorticoïden 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. 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 (inclusief 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 30 minuten wachten voordat zij andere orale medicatie gebruiken (zie rubriek 4.2 en 5.2).

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van alendroninezuur door zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Alendroninezuur, toegediend aan drachtige ratten, veroorzaakte dystokie die samenhing met hypocalciëmie (zie rubriek 5.3).

Alendroninezuur mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

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

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. Echter, bepaalde bijwerkingen die voor alendroninezuur zijn gemeld, kunnen bij sommige patiënten van invloed zijn op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. De individuele reactie op alendroninezuur kan variëren (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

In een eenjarig onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose kwam het algehele veiligheidsprofiel van alendroninezuurtabletten 70 mg (n=519) overeen met dat van alendroninezuurtabletten 10 mg/dag (n=370).

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

	De 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) %
Maagdarmstelsel				
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
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
ulcus oesofagi	0,0	0,0	1,5	0,0
Skeletspierstelsel				
skeletspierstelsel pijn (bot, spier of gewricht)	2,9	3,2	4,1	2,5
spierkramp	0,2	1,1	0,0	1,0
Neurologisch				
hoofdpijn	0,4	0,3	2,6	1,5

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

De frequenties worden als volgt gedefinieerd: Zeer vaak (≥1/10), Vaak (1/100, < 1/10), Soms (1/1000, < 1/100), Zelden (1/10.000, < 1/1000), Zeer zelden (< 1/10.000, inclusief geïsoleerde gevallen)

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerking**
Immuunsysteem-aandoeningen:	Zelden	overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria en angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen:	Zelden	symptomatische hypocalciëmie, vaak samengaand met predisponerende aandoeningen.§
Zenuwstelsel-aandoeningen:	Vaak	hoofdpijn, duizeligheid †
	Soms	dysgeusie†
Oogaandoeningen:	Soms	oogontsteking (uveïtis, scleritis, 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:	zwelling van de gewrichten †
	Zelden:	Osteonecrose van de kaak‡§; atypische subtrochantere en diafysaire femurschachtfracturen (bijwerking van de bisfosfonaatklasse)⊥
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen:	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†.

§*Zie rubriek 4.4*

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

**Zie rubriek 4.2 en 4.4*

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

⊥*Geïdentificeerd via postmarketing surveillance.*

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 alendroninezuurtabletten 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: M05B A04

Werkingsmechanisme

Het werkzame bestanddeel van 'Alendroninezuurtabletten', natriumalendronaat, is een bisfosfonaat dat de door de osteoclasten veroorzaakte botresorptie 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 binding van osteoclasten wordt niet beïnvloed. Het bot dat tijdens behandeling met alendroninezuur wordt gevormd is van een normale kwaliteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Behandeling van postmenopauzale osteoporose

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

De therapeutische equivalentie van 'Alendroninezuurtabletten' 70 mg (n=519) en alendroninezuur 10 mg per dag (n=370) is aangetoond in een eenjarig 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 eenmaal 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 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 ook met elkaar overeen voor wat betreft BMD-verhogingen op andere skeletplaatsen.

De effecten van alendroninezuurtabletten 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% (alendroninezuur 3,2% vs. placebo 6,2%) 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 met dagelijkse toediening van alendroninezuur (5 mg per dag gedurende 2 jaar en 10 mg per dag voor 1 of 2 extra jaren).

- **FIT 1:** een driejarig onderzoek bij 2027 patiënten die bij aanvang minstens één wervel(compressie)fractuur hadden. In deze studie verminderde dagelijks alendroninezuur de incidentie van ≥ 1 nieuwe wervelfractuur 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 bij de analyse van de subgroep vrouwen met osteoporose (37% van de gehele populatie die aan de bovengenoemde definitie van osteoporose voldeed) een significant verschil waargenomen 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%).

Laboratoriumbevindingen

In klinisch onderzoek zijn asymptomatische, lichte en voorbijgaande verlagingen van het serumcalcium en -fosfaat waargenomen bij ongeveer 18 resp. 10 % van de patiënten die alendronaat 10 mg/dag gebruikten versus ongeveer 12 en 3 % van hen die placebo gebruikten. De incidenties van verlaging van het serumcalcium naar < 8 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 referentiedosis was de gemiddelde biologische beschikbaarheid van alendroninezuurtabletten toegediend twee uur voor een gestandaardiseerd ontbijt 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 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 alendroninezuur gelijk met of tot twee uur na een gestandaardiseerd ontbijt werd toegediend, was de biologische beschikbaarheid verwaarloosbaar. Gelijktijdige toediening van alendroninezuurtabletten 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 alendroninezuurtabletten (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 [^{14}C] 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.

Nierfunctiestoornissen

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

De conventionele studies naar veiligheid, farmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeniteit gaven geen aanwijzingen voor bijzondere risico's bij de mens. Studies met ratten lieten zien dat behandeling met alendroninezuurtabletten tijdens de zwangerschap samenhangt met dystokie, 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

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

OPA-AL-PVC/Al doordrukstrips

Verpakkingsgrootte: 4 of 12 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 70 mg Tabletten: RVG 100474

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 4.2 en 4.4: 17 november 2021