


| | | |
|---|------------|--|
| Alendroninezuur Aurobindo 70 mg, tabletten | RVG 103208 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr. 2201 Pag. 1 van 12 |

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alendroninezuur Aurobindo 70 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 70 mg alendroninezuur (overeenkomend met 91,363 mg natriumalendronaat trihydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot gebroken-witte, ovaal, dubbelbolle, niet-omhulde tabletten waarin aan de ene kant een 'F' en aan de andere kant '21' is gegraveerd. De tabletten zijn 12,8 mm x 7,0 mm in diameter.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Alendroninezuur Aurobindo is geïndiceerd voor volwassenen voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose.

Alendroninezuur Aurobindo vermindert het risico van vertebrale- en heupfracturen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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


Patiënten moeten de instructie krijgen dat als zij een dosis Alendroninezuur Aurobindo vergeten, zij de ochtend nadat zij dit bemerkt hebben een tablet moeten innemen. Ze mogen geen twee tabletten op dezelfde dag innemen, maar moeten op de gekozen dag het oorspronkelijke behandelingschema van 1 tablet per week hervatten.

De optimale duur van de behandeling van osteoporose met een bisfosfonaat is niet vastgesteld. De noodzaak van voortgezette behandeling moet periodiek heroverwogen worden op basis van de voordelen en potentiële risico's van Alendroninezuur voor de individuele patiënt, met name na 5 jaar gebruik of langer.

Ouderen

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

Nierfunctiestoornis

| | | |
|---|------------|--|
| Alendroninezuur Aurobindo 70 mg, tabletten | RVG 103208 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr. 2201 Pag. 2 van 12 |

Bij patiënten met een GFR van meer dan 35 ml/min hoeft de dosering niet te worden aangepast. Alendronaat wordt niet aanbevolen voor patiënten met een nierfunctiestoornis waarbij de GFR minder is dan 35 ml/min, omdat hier onvoldoende ervaring mee is.

Pediatische patiënten

Alendroninezuur wordt niet aangeraden voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en effectiviteit bij condities geassocieerd met pediatrische osteoporose (zie ook rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Voor een goede absorptie van alendronaat

Alendroninezuur Aurobindo moet alleen met kraanwater worden ingenomen, ten minste een halfuur voor het eerste eten, drinken of de eerste geneesmiddelen van die dag. Andere dranken (ook mineraalwater), voedsel en bepaalde geneesmiddelen kunnen de absorptie van alendronaat verminderen (zie rubriek 4.5).

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

- mag Alendroninezuur Aurobindo alleen direct na het opstaan worden ingenomen met een vol glas water (niet minder dan 200 ml).
- dient de patiënt Alendroninezuur Aurobindo heel door te slikken. De patiënt dient niet op de tablet te kauwen, deze fijn te maken of de tablet in de mond op te laten lossen vanwege de kans op orofaryngeale ulceratie.
 - mag de patiënt tot 30 minuten na inname van Alendroninezuur Aurobindo niet gaan liggen en totdat zij gegeten hebben niet gaan liggen.
- dient Alendroninezuur Aurobindo niet voor het slapen gaan of 's ochtends voor het opstaan ingenomen te worden.

Patiënten moeten calcium- en vitamine D-suppletie krijgen als de inname met de voeding onvoldoende is (zie rubriek 4.4).

Alendroninezuur Aurobindo 70 mg één tablet per week is niet onderzocht voor de behandeling van door glucocorticoïden veroorzaakte osteoporose.


4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijwerkingen van het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal.

Alendronaat kan plaatselijke irritatie aan de mucosa van het bovenste deel van het maag-darmkanaal veroorzaken. Omdat er een kans bestaat dat de onderliggende ziekte verergert, moet voorzichtigheid worden betracht als alendronaat wordt gegeven aan patiënten met een actieve aandoening van het

| | | |
|--|-------------------|---|
| Alendroninezuur Aurobindo 70 mg, tabletten | RVG 103208 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2201 | Pag. 3 van 12 |

bovenste deel van het maag-darmkanaal, zoals dysfagie, een aandoening van de oesofagus, gastritis, duodenitis en ulcera. Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met een recente voorgeschiedenis (in het afgelopen jaar) van gastro-intestinaal lijden zoals ulcus pepticum, of actieve gastro-intestinale bloeding, of chirurgie aan het bovenste deel van het maag-darmkanaal anders dan pyloroplastiek (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met een Barrett-slokdarm moeten voorschrijvers de gunstige effecten en mogelijke risico's van alendronaat voor elke patiënt afzonderlijk afwegen.

Bijwerkingen aan de oesofagus, zoals oesofagitis, oesofagusulcera en oesofaguserosies, in zeldzame gevallen gevolgd door oesofagusstrictuur, zijn gemeld bij met alendronaat behandelde patiënten. Enkele van deze gevallen waren ernstig en maakten opname in het ziekenhuis noodzakelijk. Daarom moeten artsen alert zijn op symptomen die kunnen wijzen op een mogelijke reactie aan de oesofagus. Patiënten moeten de instructie krijgen om het gebruik van alendronaat te staken en zich onder medische behandeling te stellen als zij symptomen van oesofageale irritatie krijgen, zoals dysfagie, pijn bij het slikken of retrosternale pijn, nieuw of verergerd zuurbranden (zie rubriek 4.8).

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

Hoewel er in grootschalig klinisch onderzoek geen verhoogd risico is geconstateerd, zijn er sinds de introductie van het geneesmiddel enkele meldingen geweest van ulcera ventriculi en ulcera duodeni, 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 osteoporosepatiënten die orale bisfosfonaten kregen.

De volgende risicofactoren moeten worden overwogen bij de beoordeling van iemands risico op osteonecrose van de kaak:

- potentie van het bisfosfonaat (hoogste voor zoledroninezuur), toedieningsweg (zie boven) en cumulatieve dosis
- kanker, chemotherapie, bestraling, corticosteroïden, angiogenese remmers, roken
- voorgeschiedenis van gebitsaandoening, slechte mondhygiëne, periodontale aandoening, invasieve tandheelkundige ingrepen en slecht passende prothesen.

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

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

| | | |
|--|-------------------|--|
| Alendroninezuur Aurobindo 70 mg, tabletten | RVG 103208 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2201 | Pag. 4 van 12 |

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

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 van chronische oorinfecties optreden.

Musculoskeletale pijn

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

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.

Nierfunctiestoornis


Alendronaat wordt niet aanbevolen voor patiënten met een nierfunctiestoornis bij wie de creatinineklaring minder is dan 35 ml/min (zie rubriek 4.2).

Bot- en mineraalmetabolisme

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

Hypocalciëmie moet worden gecorrigeerd alvorens behandeling met alendronaat wordt ingesteld (zie rubriek 4.3).

Ook andere aandoeningen die het mineraalmetabolisme beïnvloeden (zoals vitamine-D-deficiëntie en hypoparathyroïdie) moeten eerst adequaat worden behandeld voor met dit geneesmiddel begonnen

| | | |
|--|-------------------|--|
| Alendroninezuur Aurobindo 70 mg, tabletten | RVG 103208 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2201 | Pag. 5 van 12 |

wordt. Bij patiënten met deze aandoeningen moeten het serumcalcium en verschijnselen van hypocalciëmie gecontroleerd worden gedurende behandeling met Alendroninezuur Aurobindo.

Omdat alendronaat het botmineraalgehalte verhoogt, kunnen verlagingen van het serumcalcium en -fosfaat optreden, met name bij patiënten die glucocorticoïden gebruiken en bij wie de calciumabsorptie kan zijn afgenomen. De genoemde verlagingen zijn gewoonlijk gering en asymptomatisch. In zeldzame gevallen is echter melding gemaakt van symptomatische hypocalciëmie, die in enkele gevallen ernstig was en meestal voorkwam bij patiënten met predisponerende aandoeningen (bijv. hypoparathyreoïdie, vitamine-D-deficiëntie en calciummalabsorptie). Vooral patiënten die glucocorticoïden krijgen, moeten erop toezien dat zij voldoende calcium en vitamine D binnenkrijgen.

Alendroninezuur Aurobindo bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium 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 (ook mineraalwater), calciumsupplementen, antacida en sommige geneesmiddelen voor oraal gebruik gelijktijdig worden ingenomen, kunnen deze de absorptie van alendronaat beïnvloeden. Daarom moeten patiënten na inname van alendronaat minstens een halfuur wachten voordat zij een ander geneesmiddel innemen (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Andere geneesmiddelinteracties van klinisch belang worden niet verwacht. In de klinische studies ontving een aantal patiënten naast alendronaat ook oestrogenen (intravaginaal, transdermaal of oraal). Er werden geen bijwerkingen waargenomen die aan het gelijktijdig gebruik konden worden toegeschreven.

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 onderzoeken naar interacties zijn uitgevoerd, werd alendronaat in klinisch onderzoek gelijktijdig gebruikt met een breed scala aan veel voorgeschreven geneesmiddelen. Dit leverde geen aanwijzingen voor klinisch ongunstige interacties op.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap


Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van alendronaat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Alendronaat, toegediend aan drachtige ratten, veroorzaakte dystokie die samenhang met hypocalciëmie (zie rubriek 5.3). Alendronaat dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of alendronaat/metabolieten in de moedermelk wordt uitgescheiden. Alendronaat dient niet te worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Bisfosfonaten worden opgenomen in de botmatrix van waaruit ze gedurende een periode van jaren langzaam worden afgegeven. De hoeveelheid bisfosfonaat die in volwassen bot wordt opgenomen, en daarmee de hoeveelheid die in de systemische circulatie terug kan worden afgegeven, hangt direct samen met de dosis en duur van gebruik van bisfosfonaten (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens

| | | |
|---|------------|--|
| Alendroninezuur Aurobindo 70 mg, tabletten | RVG 103208 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr. 2201 Pag. 6 van 12 |

over risico's voor de foetus bij mensen. Maar er is een theoretisch risico op letsel aan de foetus, met name skeletaal, als een vrouw zwanger wordt na een kuur met bisfosfonaten. De impact van variabelen zoals tijd tussen stopzetting van behandeling met bisfosfonaten en de bevruchting, het gebruikte bisfosfonaat, en de route van toediening (intraveneus versus oraal) op het risico is niet onderzocht.

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

Alendroninezuur Aurobindo heeft geen of een verwaarloosbare directe 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 invloed kunnen hebben op het vermogen om een voertuig te besturen en machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen


Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

In twee driejarige studies die nagenoeg identiek waren opgezet, kwamen de algehele veiligheidsprofielen van alendronaat 10 mg/dag en placebo bij postmenopauzale vrouwen overeen (alendronaat 10 mg: n=196, placebo: n=397).

Bijwerkingen die door de onderzoekers werden geacht mogelijk, waarschijnlijk of beslist met het geneesmiddel samen te hangen, worden hieronder getoond als deze bij de eenjarige studie in een van de behandelingsgroepen vaker optraden dan in 1% van de gevallen, of in de driejarige studies optraden bij $\geq 1\%$ van de patiënten die werden behandeld met alendronaat 10 mg/dag, waarbij de incidentie hoger was dan bij patiënten die placebo kregen.

| | Eenjarig onderzoek | | Driejarig onderzoek | |
|--|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| | Alendronaat 70mg tabletten (N=519) % | Alendronaat 10mg/dag (n=370) % | Alendronaat 10mg/dag (n=106) % | Placebo (n=397) % |
| <i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i> | | | | |
| abdominale pijn | 3,7 | 3,0 | 6,6 | 4,8 |
| dyspepsie | 2,7 | 2,2 | 3,6 | 3,5 |
| zuurreflux | 1,9 | 2,4 | 2,0 | 4,3 |
| nausea | 1,9 | 2,4 | 3,6 | 4,0 |
| abdominale distensie | 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 |
| maagulcus | 0,0 | 1,1 | 0,0 | 0,0 |
| oesofagusulcus | 0,0 | 0,0 | 1,5 | 0,0 |
| <i>Skeletspierstelsel en bindweefselaandoeningen</i> | | | | |
| skeletspierstelselpijn (bot, spier of gewricht) | 2,9 | 3,2 | 4,1 | 2,5 |
| | 0,2 | 1,1 | 0,0 | 1,0 |

| | | |
|---|--------------|--|
| Alendroninezuur Aurobindo 70 mg, tabletten | RVG 103208 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2201 | Pag. 7 van 12 |

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

| | | | | |
|---------------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| spierkramp | | | | |
| Zenuwstelselaandoeningen hoofdpijn | 0,4 | 0,3 | 2,6 | 1,5 |

Tabel met bijwerkingen

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


Frequenties worden als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$ waaronder geïsoleerde gevallen)

[§]Zie rubriek 4.4

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

*Zie rubrieken 4.2 en 4.4

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

| | | |
|---|------------|--|
| Alendroninezuur Aurobindo 70 mg, tabletten | RVG 103208 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr. 2201 Pag. 8 van 12 |

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 leiden tot hypocalciëmie, hypofosfatemie en bijwerkingen aan het bovenste deel van het maag-darmkanaal, zoals last van de maag, zuurbranden, oesofagitis, gastritis of een ulcus.

Behandeling

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bisfosfonaat, voor de behandeling van botziekten.

ATC-code: M05B A04

Werkingsmechanisme

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


Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

| | | |
|---|------------|--|
| Alendroninezuur Aurobindo 70 mg, tabletten | RVG 103208 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr. 2201 Pag. 9 van 12 |

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

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

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

Laboratoriumbevindingen

In klinisch onderzoek zijn asymptomatische, lichte en voorbijgaande verlagingen van het serumcalcium en -fosfaat waargenomen bij 18 resp. 10% van de patiënten die alendronaat 10 mg/dag gebruikten, tegenover ongeveer 12 en 3% van de personen die placebo gebruikten. De incidenties van verlaging van het serumcalcium naar $< 8,0$ mg/dl (2 mmol/l) en het serumfosfaat naar $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) waren echter voor beide behandelingsgroepen vergelijkbaar.

Pediatrische patiënten

Alendronaat is bij een klein aantal patiënten onder de 18 jaar met osteogenesis imperfecta onderzocht. Er zijn onvoldoende resultaten om gebruik bij paediatrische patiënten met osteogenesis imperfecta te ondersteunen.


5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

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

Bij gezonde proefpersonen gaf oraal prednison (20 mg driemaal daags gedurende vijf dagen) geen

| | | |
|---|------------|--|
| Alendroninezuur Aurobindo 70 mg, tabletten | RVG 103208 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr. 2201 Pag. 10 van 12 |

aanzienlijke verandering van de orale biologische beschikbaarheid van alendronaat (een gemiddelde toename in de orde van 20 tot 44 %).

Verdeling

Uit studies bij ratten blijkt dat alendronaat na 1 mg/kg intraveneuze toediening in de weke weefsels terecht komt maar daarna snel herverdeeld wordt 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 na therapeutische orale doses liggen beneden de detectiegrens (< 5 ng/ml). De eiwitbinding in het plasma is ongeveer 78 %.

Biotransformatie

Er zijn geen aanwijzingen dat alendronaat wordt gemetaboliseerd bij dieren of bij de mens.

Eliminatie

Na een eenmalige intraveneuze dosis van [¹⁴C] alendronaat werd binnen 72 uur ongeveer 50 % van de radioactiviteit in de urine uitgescheiden en werd er weinig of geen radioactiviteit in de feces teruggevonden. Na een eenmalige intraveneuze dosis van 10 mg is de renale klaring van alendronaat 71 ml/min en de systemische klaring werd niet hoger dan 200 ml/min.

Binnen zes uur na intraveneuze toediening zakt de plasmaconcentratie met meer dan 95 %. De eliminatiehalfwaardetijd bij de mens wordt op zeker tien jaar geschat, wat een maat is voor de vrijmaking van alendronaat uit het skelet. Bij ratten wordt alendronaat niet door het zure of basische transportsysteem van de nieren uitgescheiden. Het is daarom niet te verwachten dat dit geneesmiddel de eliminatie van andere geneesmiddelen via deze systemen bij mensen zal verstoren.

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


5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Onderzoek bij ratten liet zien dat behandeling met alendronaat tijdens de dracht bij de wijfjes tijdens de partus gepaard ging met dystokie die samenhang met hypocalciëmie. Ratten die in onderzoek hoge doses kregen, vertoonden een hogere incidentie van onvolledige foetale ossificatie. De relevantie voor mensen is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Maïszetmeel
Natriumzetmeelglycolaat (type A)

| | | |
|---|------------|--|
| Alendroninezuur Aurobindo 70 mg, tabletten | RVG 103208 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr. 2201 Pag. 11 van 12 |

Povidon (Kollidon 30)
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

B blister en HDPE:
3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alendroninezuur tabletten worden geleverd in PVC / Aclar – Aluminium blisterverpakkingen en witte ondoorzichtige ronde HDPE-container met een witte ondoorzichtige polypropyleen sluiting.

Verpakkingsgrootte:
Blister: 2, 4, 8, 12, 20, 30, 40, 50 of 60 tabletten.

HDPE-container: 30, 50, 60 en 250 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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


Aurobindo Pharma B.V
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

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

RVG 103208

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juli 2010
Datum van laatste hernieuwing: 30 september 2014

| | | |
|---|----------------------------------|---|
| Alendroninezuur Aurobindo 70 mg, tabletten | RVG 103208 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2201 Pag. 12 van 12 | |

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4 en 4.7: 21 april 2022