

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTE VAN HET GENEESMIDDEL,
TOEDIENINGSWEG, AANVRAGER, HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasienaam Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Inhoud (concentratie)</u>
Zweden	HEXAL A/S Kanalholmen 8-12, 2650 Hvidovre, Denmark		Alendronat HEXAL	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik	10 mg per tablet
België		HEXAL A/S Kanalholmen 8-12, 2650 Hvidovre, Denemarken	Alendronate Sandoz 10 mg tabletten	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik	10 mg per tablet
Denemarken		HEXAL A/S Kanalholmen 8-12, 2650 Hvidovre, Denemarken	Alendonicht	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik	10 mg per tablet
Griekenland		HEXAL A/S Kanalholmen 8-12, 2650 Hvidovre, Denemarken	Forosa	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik	10 mg per tablet

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN ALENDRONAAT HEXAL EN AANVERWANTE NAMEN (zie bijlage I)

Het werkzame bestanddeel in alendronaat HEXAL 10 mg tabletten, alendroninezuur als natriumalendronaat trihydraat, is een bisfosfonaat dat osteoclastische botresorptie remt zonder enig rechtstreeks effect op botvorming.

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

De aanvrager werd gevraagd de brede indicatie “behandeling van osteoporose bij mannen” voor alendronaat HEXAL nader te verantwoorden.

De aanvrager legde een uitgebreid overzicht van de literatuur over de behandeling van osteoporose bij mannen over.

De studies duiden erop dat alendronaat 10 mg per dag de botmineraaldichtheid op vertebraal én niet-vertebraal niveau bij mannen met primaire osteoporose kon vergroten. Twee studies van Orwell en Ringe toonden aan dat, vergeleken met respectievelijk placebo of alfacalcidol, behandeling met alendronaat de incidentie van wervelfracturen bij mannen met osteoporose verminderde. Een effect op andere fracturen dan wervelfracturen is in deze populatie evenwel niet aangetoond.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING(EN) VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER

Hoewel

- de door de aanvrager overgelegde literatuur bewijs levert dat alendronaat 10 mg per dag op vertebraal én niet-vertebraal niveau bij mannen met primaire osteoporose de botmineraaldichtheid kon vergroten,
- is een effect op andere fracturen dan wervelfracturen in deze populatie evenwel niet aangetoond.

Het CHMP bracht een positief advies uit over de volgende indicatie, overeenkomstig de richtlijn betreffende de beoordeling van geneesmiddelen voor de behandeling van primaire osteoporose (CHMP/EWP/552/95 Rev.2).

“Behandeling van osteoporose bij mannen met een verhoogd risico van fracturen. Een afname van de incidentie van wervelfracturen is aangetoond, maar niet van andere fracturen dan wervelfracturen.”

Verder werden, overeenkomstig de richtlijn samenvatting van de productkenmerken, de richtlijn hulpstoffen en de laatste Quality Review of Documents-templates, andere wijzigingen aangebracht in de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en de bijsluiter die geen verband hielden met de uitkomst van de verwijzingsprocedure.

Het CHMP heeft derhalve geadviseerd de wijziging van de vergunning voor het in de handel brengen en de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering, bijsluiter van de rapporterende lidstaat voor 10mg-tabletten alendronaat HEXAL en aanverwante namen (zie bijlage I), goed te keuren.

BIJLAGE III

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alendronat HEXAL en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 10 mg tabletten

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg alendroninezuur (als natriumalendronaat trihydraat).

Hulpstof: 103,95 mg lactosemonohydraat per tablet.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte tot gebroken witte, capsulevormige tablet, "AN 10" in reliëf aan één zijde en "Arrow-logo" aan de andere.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van postmenopauzale osteoporose.

Alendronaat vermindert het risico van wervel- en heupfracturen.

Behandeling van osteoporose bij mannen met verhoogd fractuurrisico. Een vermindering van de incidentie van wervelfracturen is aangetoond. Dit geldt echter niet voor niet-wervelfracturen.

Profylaxe van door glucocorticoïde veroorzaakte osteoporose.
(zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Uitsluitend voor oraal gebruik.

Postmenopauzale osteoporose:

De aanbevolen dosering is 10 mg éénmaal daags.

Osteoporose bij mannen:

De aanbevolen dosering is 10 mg éénmaal daags.

Door glucocorticoïde 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.

Voor verkrijgen van toereikende absorptie van alendronaat

Alendronat HEXAL tabletten moeten 's ochtends meteen na het opstaan op een lege maag worden ingenomen, alleen met leidingwater, minimaal 30 minuten vóór het eerste eten, drinken of andere medicatie van de dag. Andere dranken (waaronder mineraalwater), voedsel en sommige medicijnen kunnen de absorptie van alendronaat verminderen (zie rubriek 4.5).

Voor hulp bij afgifte aan de maag en zodoende vermindering van het risico van lokale irritatie/bijwerkingen en irritatie/bijwerkingen in de slokdarm (zie rubriek 4.4)

- Alendronat HEXAL tabletten mogen alleen na het opstaan worden ingeslikt met een vol glas water (minstens 200 ml).
- Alendronat HEXAL tabletten moeten in hun geheel worden ingeslikt. Er mag niet op de tabletten worden gekauwd of gezogen, deze mag men ook niet in de mond uiteen laten vallen, vanwege het risico van ulceratie in de mond-keelholte.
- Patiënten mogen niet gaan liggen vóór de eerste maaltijd van de dag, die op z'n vroegst 30 minuten na inname van de tablet mag plaatsvinden.
- Patiënten mogen niet gaan liggen binnen 30 minuten na inname van Alendronat HEXAL tabletten.
- Alendronat HEXAL tabletten mogen niet voor het slapen gaan of vóór het opstaan worden ingenomen.

Patiënten dienen een calcium- en vitamine D-supplement te krijgen, als het dieet onvoldoende is (zie rubriek 4.4).

Gebruik bij bejaarde patiënten:

In klinische onderzoeken was er geen leeftijdgerelateerd verschil met betrekking tot de werkzaamheid of veiligheidsprofielen van alendronaat. Er is derhalve voor bejaarde patiënten geen aanpassing van de dosis nodig.

Gebruik bij gestoorde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een glomerulusfiltratiesnelheid (GFR) boven 35 ml/min. Alendronaat wordt afgeraden voor patiënten met gestoorde nierfunctie als de GFR minder is dan 35 ml/min, aangezien er hiermee geen ervaring is.

Gebruik bij gestoorde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig.

Gebruik bij kinderen

Alendronat HEXAL wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Slokdarmafwijkingen en andere factoren die leegmaken van de slokdarm vertragen, zoals vernauwing of achalasia.
- Niet in staat zijn om gedurende ten minste 30 minuten te staan of rechtop te zitten.
- Hypocalcemie.

Zie ook rubriek 4.4.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alendronaat kan lokale irritatie van het slijmvlies in het bovenste deel van het spijsverteringskanaal veroorzaken. Aangezien het risico van verslechtering van de onderliggende aandoening bestaat, is voorzichtigheid geboden bij toediening van alendronaat aan patiënten met actieve problemen aan het bovenste deel van het spijsverteringskanaal, zoals dysfagie, slokdarmaandoening, gastritis, duodenitis of zweren, of in gevallen van een recente (gedurende het afgelopen jaar) ernstige maag-darmaandoening zoals maagzweren, actieve maag-darmbloedingen of operaties aan het bovenste deel van het spijsverteringskanaal anders dan pyloroplastie (zie rubriek 4.3).

Er is melding gemaakt van bijwerkingen in de slokdarm (in sommige gevallen zo ernstig dat ziekenhuisopname vereist is) zoals oesofagitis, slokdarmzweren of slokdarmerosies, in zeldzame gevallen gevolgd door slokdarmvernauwing, bij patiënten die werden behandeld met alendronaat. De arts dient derhalve alert te zijn op tekenen of symptomen van mogelijke slokdarmreactie. De patiënten dienen te worden geïnstrueerd om te stoppen met alendronaat en medische hulp te zoeken, als zij symptomen van

slokdarmirritatie ontwikkelen zoals dysfagie, pijn bij slikken, pijn achter het borstbeen of brandend maagzuur of wanneer brandend maagzuur verergert.

Er wordt vermoed dat het risico van ernstige bijwerkingen in de slokdarm groter is bij patiënten die alendronaat niet juist innemen en/of doorgaan met innemen van alendronaat nadat zij symptomen hebben ontwikkeld die wijzen op slokdarmirritatie. Het is uiterst belangrijk dat volledige toedieningsinstructies worden gegeven aan de patiënt en dat deze door hem/haar zijn begrepen (zie rubriek 4.2). Patiënten dienen te worden ingelicht dat het risico van slokdarmproblemen kan toenemen, als zij deze instructies niet opvolgen.

Ondanks het feit dat geen verhoogd risico is waargenomen in uitgebreide klinische onderzoeken, is er nadat het originele preparaat op de markt is gebracht melding gemaakt van zeldzame gevallen van maag- en duodenumzweren, waarvan sommige ernstig en met complicaties. Een causaal verband kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.8).

Alendronaat wordt afgeraden voor patiënten met gestoorde nierfunctie, als de GFR minder is dan 35 ml/min (zie rubriek 4.2).

Andere oorzaken van osteoporose dan oestrogeendeficiëntie, ouderdom en gebruik van glucocorticoïde dienen te worden overwogen.

Hypocalcemie moet worden gecorrigeerd voordat behandeling met alendronaat wordt gestart (zie rubriek 4.3). Andere verstoringen van het mineraalmetabolisme (zoals tekort aan vitamine D en hypoparathyroïdisme) dienen ook effectief te worden behandeld, voordat wordt begonnen met alendronaat. Bij patiënten met deze aandoeningen dienen tijdens de behandeling met alendronaat serumcalcium en symptomen van hypocalcemie te worden gecontroleerd.

Wegens de positieve effecten van alendronaat op de toename in botmineralisatie kunnen zich verlagingen in serumcalcium en serumfosfaat voordoen. Deze zijn gewoonlijk gering en asymptomatisch. In zeldzame gevallen is echter melding gemaakt van symptomatische hypocalcemie die nu en dan ernstig was en vaak voorkwam bij patiënten met predisponerende aandoeningen (b.v. hypoparathyroïdisme, gebrek aan vitamine D en in gevallen van malabsorptie van calcium).

Het is derhalve uiterst belangrijk ervoor te zorgen dat patiënten die glucocorticoïden nemen, voldoende inname van calcium en vitamine D hebben.

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.

Bij patiënten met gelijktijdig bestaande risicofactoren (b.v. kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroïden, slechte mondhygiëne) moet vóór behandeling met bisfosfonaten een tandheelkundig onderzoek met passende preventieve tandheelkundige maatregelen worden overwogen.

Tijdens de behandeling moeten invasieve tandheelkundige ingrepen indien mogelijk bij deze patiënten 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 bekend 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.

Er is melding gemaakt van pijn in botten, gewrichten en/of spieren bij patiënten die bisfosfonaten gebruiken. Sinds de introductie op de markt zijn deze symptomen zelden waargenomen en/of leiden deze zelden tot invaliditeit (zie rubriek 4.8). De tijd tot het intreden van de symptomen varieerde van één dag tot enkele maanden na aanvang van de behandeling. Bij de meeste patiënten trad een verlichting van de symptomen op

na het stoppen van de behandeling. Bij een subgroep keerden de symptomen terug bij herhaalde blootstelling aan hetzelfde geneesmiddel of een ander bisfosfonaat.

Alendronat HEXAL tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, de Lapp-lactasedeficiëntie of malabsorptie van glucose-galactose dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij gelijktijdige inname is het waarschijnlijk dat eten en drinken (waaronder mineraalwater), calciumsupplementen, antacida en sommige orale geneesmiddelen invloed hebben op de absorptie van alendronaat. Patiënten moeten daarom ten minste 30 minuten wachten na inname van alendronaat, voordat zij andere orale geneesmiddelen innemen (zie rubriek 4.2).

Er worden geen andere klinisch significante interacties van het actieve bestanddeel verwacht. Een aantal patiënten in de klinische onderzoeken kregen oestrogeen (intravaginaal, transdermaal of oraal) gelijktijdig met alendronaat. Er konden geen bijwerkingen met de combinatiebehandeling in verband worden gebracht.

Er zijn geen specifieke interactie-onderzoeken uitgevoerd, maar alendronaat werd in klinische onderzoeken gelijktijdig gebruikt met een aantal andere vaak voorgeschreven medicijnen zonder enig bewijs van klinisch ongunstige interacties.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens met betrekking tot het gebruik van alendronaat bij zwangere vrouwen. Onderzoeken bij dieren toonden effecten aan op de botformatie bij de foetus bij hoge doses. Alendronaat dat aan zwangere ratten werd toegediend, veroorzaakte hypocalcemie-gerelateerde dystokie (zie rubriek 5.3). Met het oog op de indicatie dient alendronaat niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Het is niet bekend of alendronaat wordt uitgescheiden in moedermelk. Met het oog op de indicatie dient alendronaat niet te worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

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

Alendronaat heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In twee drie jaar durende onderzoeken met bijna identieke opzet bij postmenopauzale vrouwen (alendronaat 10 mg; n=196; placebo: n=397) waren de algemene veiligheidsprofielen voor alendronaat 10 mg dagelijks en placebo hetzelfde.

Bijwerkingen die door de onderzoekers werden gemeld als mogelijk, waarschijnlijk of zeker samenhangend met het actieve bestanddeel, worden hieronder vermeld als zij voorkwamen bij $\geq 1\%$ van een van de behandelingsgroepen in het 1 jaar durende onderzoek, of bij $\geq 1\%$ van de patiënten die werden behandeld met alendronaat 10 mg per dag en waarbij deze vaker voorkwamen dan bij patiënten die werden behandeld met placebo in drie jaar durende onderzoeken.

	<i>Drie jaar durende onderzoeken</i>	
	<i>Alendronaat 10 mg dagelijks (n=196) %</i>	<i>Placebo (n=397) %</i>
<i>Maagdarmstelsel</i>		
buikpijn	6,6	4,8
dyspepsie	3,6	3,5
maagzuurregurgitatie	2,0	4,3

	<i>Drie jaar durende onderzoeken</i>	
	<i>Alendronaat 10 mg dagelijks (n=196) %</i>	<i>Placebo (n=397) %</i>
misselijkheid	3,6	4,0
opgezet buik	1,0	0,8
verstopping	3,1	1,8
diarree	3,1	1,8
dysfagie	1,0	0,0
winderigheid	2,6	0,5
gastritis	0,5	1,3
maagzweren	0,0	0,0
slokdarmzweren	1,5	0,0
<i>Skeletspierstelsel</i>		
skeletspierpijn (botten, spieren of gewrichten)	4,1	2,5
spierkrampen	0,0	1,0
<i>Neurologisch</i>		
hoofdpijn	2,6	1,5

De volgende bijwerkingen zijn ook gemeld in klinische onderzoeken en/of na het op de markt brengen:

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 ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): hoofdpijn

Oogaandoeningen:

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$): uveitis, scleritis, episcleritis

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): buikpijn, dyspepsie, verstopping, diarree, winderigheid, slokdarmzweren*, dysfagie*, opgezet buik, maagzuurregurgitatie.

Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): misselijkheid, braken, gastritis, oesofagitis* slokdarmerosies*, melena.

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$): slokdarmvernauwing*, ulceratie in mond-keelholte*, perforaties, zweren, bloedingen in bovenste deel van spijsverteringskanaal, een causaal verband kan niet worden uitgesloten.

Zeer zelden, niet bekend: er werd in geïsoleerde gevallen melding gemaakt van perforatie van de slokdarm

* Zie rubriek 4.2 en 4.4.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zeer zelden ($\leq 1/10.000$): er is melding gemaakt van geïsoleerde gevallen van ernstige huidreacties waaronder Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$): skeletspierpijn (botten, spieren of gewrichten)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$): ernstige skeletspierspijn (botten, spieren en of gewrichten) (zie rubriek 4.4)

Onbekende frequentie: osteonecrose

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): uitslag, jeuk, eryteem.

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$): overgevoelighedsreacties waaronder urticaria en angioedeem. Tijdelijke symptomen zoals in een acute-fasereactie (myalgie, malaise en in zeldzame gevallen koorts) gewoonlijk in verband met de start van de behandeling. Huiduitslag met lichtgevoeligheid. Symptomatische hypocalcemie, over het algemeen in verband met predisponerende aandoeningen (zie rubriek 4.4).

Na introductie op de markt is melding gemaakt van de volgende reacties (frequentie onbekend):

Zenuwstelselaandoeningen:
duizeligheid

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:
vertigo

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:
asthenie, perifeer oedeem

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

Osteonecrose van de kaak is gemeld bij patiënten die met bisfosfonaten werden behandeld. De meeste meldingen betreffen kankerpatiënten, maar dergelijke voorvallen zijn ook gemeld bij patiënten die werden behandeld wegens osteoporose. Osteonecrose van de kaak hangt meestal samen met tandextractie en/of plaatselijke infectie (waaronder osteomyelitis). Een diagnose kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroiden en slechte mondhygiëne worden ook als risicofactor beschouwd (zie rubriek 4.4).
Zwelling van gewrichten.

Laboratoriumwaarden: In klinische onderzoeken werden asymptomatische, geringe en tijdelijke verhogingen in serumcalcium en serumfosfaat waargenomen bij ca. 18 resp. 10 % van de patiënten die alendronaat 10 mg/dag innamen versus 12 resp. 3 % van degenen die placebo innamen. De incidentie van verlagingen in serumcalcium naar $< 2,0$ mmol/l en serumfosfaat naar $\leq 0,65$ mmol/l was echter vergelijkbaar in de twee groepen.

4.9 Overdosering

Hypocalcemie, hypofosfatemie en bijwerkingen in het bovenste deel van het spijsverteringskanaal zoals een maag die van streek is, zuurbranden, oesofagitis, gastritis of zweren kunnen zich voordoen bij een orale overdosering. Er is geen specifieke informatie voorhanden met betrekking tot overdosering van alendronaat. Melk of antacida dienen te worden gegeven om alendronaat te binden. Vanwege het risico van slokdarmirritatie mag geen braken worden opgewekt en dient de patiënt rechtop te blijven zitten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor behandeling van botaandoeningen, bisfosfonaten.
ATC-code: M05BA04

De werkzame stof in Alendronat HEXAL tabletten, natriumalendronaat trihydraat, is een bisfosfonaat dat osteoclastische botresorptie remt zonder enig direct effect op botformatie. Preklinische onderzoeken hebben aangetoond dat alendronaat bij voorkeur wordt gelokaliseerd op plekken waar actieve resorptie plaatsvindt. Osteoclastische activiteit wordt geremd, maar formatie en binding van de osteoclasten wordt niet beïnvloed. Bot dat wordt gevormd tijdens behandeling met alendronaat, is van normale kwaliteit.

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

De effecten van alendronaat op BMD en fractuurincidentie bij postmenopauzale vrouwen werden onderzocht in twee initiële werkzaamheidsonderzoeken met identieke opzet (n=994) en in de zogeheten *Fracture Intervention Trial* (FIT: n=6459).

In de initiële werkzaamheidsonderzoeken waren de toenames in BMD met alendronaat 10 mg dagelijks t.o.v. placebo na drie jaar respectievelijk 8,8 %, 5,9 % en 7,8 % bij respectievelijk ruggenwervel, femurnek en trochanter. Totale BMD nam ook significant toe. Bij de patiënten die werden behandeld met alendronaat, werd het deel van patiënten die één of meer wervelfracturen opliepen, verminderd met 48 % (alendronaat 3,2 % versus placebo 6,2 %). In de twee jaar durende verlengingen van deze onderzoeken bleef de BMD in ruggenwervel en trochanter toenemen. Bovendien bleef BMD behouden bij de femurnek en in het gehele lichaam.

Het FIT-onderzoek omvatte twee placebo-gecontroleerde onderzoeken waarin alendronaat dagelijks werd gegeven (5 mg dagelijks gedurende twee jaar en 10 mg dagelijks gedurende nog eens één of twee jaar).

- FIT 1: een drie jaar durend onderzoek met 2027 patiënten die bij aanvang ten minste één wervel(compressie)fractuur hadden. In dit onderzoek verminderde alendronaat dagelijks de incidentie van ≥ 1 nieuwe wervelfractuur met 47 % (alendronaat 7,9 % versus placebo 15,0 %). Bovendien werd een statistisch significante reductie in de incidentie van heupfracturen bevestigd (1,1 % versus 2,2 %, een reductie van 51 %).
- FIT 2: een vier jaar durend onderzoek met 4432 patiënten die een lage botmassa hadden, maar aan het begin van het onderzoek geen wervelfractuur hadden gehad. In dit onderzoek werd in een subgroepanalyse van osteoporotische vrouwen (37 % van de totale populatie die voldeed aan de hierboven gegeven definitie van osteoporose) een significant verschil waargenomen in de incidentie van heupfracturen (alendronaat 1,0 % versus placebo 2,2 %, een reductie van 56 %) en in de incidentie van ≥ 1 wervelfractuur (2,9 % versus 5,8 %, een reductie van 50 %).

Osteoporose bij mannen met verhoogd fractuurrisico

De werkzaamheid van alendronaat 10 mg éénmaal daags bij mannen (31-87 jaar, gemiddelde leeftijd 63 jaar, n=241) met osteoporose werd beoordeeld in een twee jaar durend onderzoek. Na twee jaar behandeling met alendronaat 10 mg/dag nam BMD gemiddeld met 5,3 % toe in de ruggenwervel, met 2,6 % in de femurnek, met 3,1 % in de trochanter, en met 1,6 % voor het skelet als geheel, in vergelijking met placebo ($p < 0,001$ voor alle meetpunten). Het effect van alendronaat op BMD was onafhankelijk van leeftijd, ras, gonadale functie, BMD bij aanvang of botombouw bij aanvang. De incidentie van nieuwe wervelfracturen werd beoordeeld als een veiligheidsvariabele. In een retrospectieve analyse (beoordeeld middels kwantitatief röntgenonderzoek) werd één nieuwe fractuur (0,8 %) gedocumenteerd bij patiënten die werden behandeld met alendronaat, in vergelijking met 6 nieuwe fracturen (7,1 %) voor placebo ($p = 0,017$). De afname in lengte was minder na behandeling met alendronaat, t.o.v. placebo (respectievelijk -0,6 mm en -2,4 mm, $p = 0,02$). Er werd geen effect op niet-wervelfracturen waargenomen.

Door glucocorticoïde veroorzaakte osteoporose

Langdurig gebruik van steroïden wordt vaak in verband gebracht met de ontwikkeling van osteoporose die gepaard gaat met fracturen. Dit doet zich voor bij zowel mannen als vrouwen van alle leeftijden. De werkzaamheid van alendronaat 10 mg en alendronaat 5 mg éénmaal daags bij mannen en vrouwen die werden behandeld met steroïden (ten minste 7,5 mg/dag prednison of soortgelijk middel, mediane dosis 10 mg/dag) werd aangetoond in twee 1 jaar durende onderzoeken met praktisch identieke opzet. Deze onderzoeken omvatten in totaal 560 patiënten in de leeftijd van 17-83 jaar. De patiënten kregen calcium- en vitamine D-supplementen. In vergelijking met placebo nam BMD significant toe in de ruggenwervel (2,41 %), femurnek (2,19 %) en trochanter (1,65 %) bij patiënten die werden behandeld met alendronaat 5 mg éénmaal daags. De toenames in BMD met alendronaat 10 mg éénmaal daags waren hetzelfde als voor alendronaat 5 mg éénmaal daags bij alle patiënten, met uitzondering van postmenopauzale vrouwen die niet werden behandeld met oestrogeen. Bij deze vrouwen waren de toenames (in vergelijking met placebo) met

alendronaat 10 mg éénmaal daags groter dan voor alendronaat 5 mg éénmaal daags in de ruggenwervel (4,11 % versus 1,56 %) en trochanter (2,84 % versus 1,67 %). Het fractuur-preventieve effect van toenemende botdichtheid met alendronaat 10 mg of alendronaat 5 mg bij door corticosteroïde veroorzaakte osteoporose is niet vastgesteld.

Alendronaat 10 mg en 5 mg waren effectief ongeacht de dosis of duur van steroïdegebruik. Bovendien waren alendronaat 10 mg en alendronaat 5 mg effectief ongeacht leeftijd (<65 jaar tegenover ≥65 jaar), geslacht, BMD bij aanvang, botombouw bij aanvang en gelijktijdig gebruik van een aantal gebruikelijke medicijnen. Bij de patiënten die alendronaat kregen in doses tot 10 mg dagelijks en bij wie na één jaar een biopsie werd uitgevoerd, werden geen tekenen van een verstoring van het botmineralisatieproces waargenomen.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

In vergelijking met een intraveneuze referentiedosis was de gemiddelde orale biobeschikbaarheid van alendronaat bij vrouwen 0,64 % voor doses in het bereik van 5 tot 70 mg die werden gegeven na een nacht nuchter zijn en twee uur vóór een standaardontbijt. Biobeschikbaarheid nam af naar een geschatte 0,46 % en 0,39 %, toen alendronaat een uur of half uur vóór een standaardontbijt werd gegeven.

In osteoporose-onderzoeken was alendronaat effectief, toen het ten minste 30 minuten vóór de eerste maaltijd of drinken van de dag werd gegeven. Biobeschikbaarheid was verwaarloosbaar ongeacht of alendronaat samen of tot twee uur na een standaardontbijt werd gegeven. Gelijktijdige toediening van alendronaat met koffie of jus d'orange verminderde de biobeschikbaarheid met ca. 60%. Bij gezonde personen resulteerde orale prednisolone (20 mg drie keer daags gedurende vijf dagen) niet in enige klinisch relevante verandering in de orale biobeschikbaarheid van alendronaat (een gemiddelde verhoging tussen 20% en 44%).

Verdeling

Onderzoeken bij ratten tonen aan dat alendronaat aanvankelijk wordt verdeeld naar weke delen na intraveneuze toediening van 1 mg/kg, maar dan snel wordt herverdeeld naar het skelet of uitgescheiden in de urine. Het gemiddelde *steady-state* volume van verdeling, exclusief bot, is ten minste 28 liter bij mensen. Concentraties van actief bestanddeel in plasma na therapeutische orale doses zijn te laag voor analytische detectie (<5 ng/ml). Eiwitbinding in humaan plasma is ca. 78%.

Biotransformatie

Er is geen bewijs dat alendronaat bij dieren of mensen wordt gemetaboliseerd.

Eliminatie

Na een enkele intraveneuze dosis (^{14}C) alendronaat, werd ca. 50% van de radioactiviteit uitgescheiden in de urine binnen 72 uur en weinig of geen radioactiviteit werd teruggevonden in de faeces. Na een enkele intraveneuze dosis 10 mg was de nierklaring van alendronaat 71 ml/min, en systemische klaring was niet hoger dan 200 ml/min. Plasmaconcentraties daalden met meer dan 95% binnen 6 uur na intraveneuze toediening. De terminale halfwaardetijd bij mensen wordt geschat op meer dan tien jaar, wat een afgifte van alendronaat door het skelet weergeeft. Alendronaat wordt niet uitgescheiden door zuur-base transport van de nieren bij ratten, en derhalve wordt niet verwacht dat het de uitscheiding van andere actieve bestanddelen door deze systemen bij mensen belemmert.

Kenmerken bij patiënten

Preklinische onderzoeken tonen aan dat het actieve bestanddeel dat niet is afgezet in bot, snel wordt uitgescheiden in de urine. Er werd geen bewijs van verzadiging van botopname gevonden na chronische dosering met cumulatieve intraveneuze doses tot max. 35 mg/kg bij dieren. Alhoewel geen klinische informatie voorhanden is, is het waarschijnlijk dat net als bij dieren eliminatie van alendronaat via de nieren wordt verminderd bij patiënten met gestoorde nierfunctie. Derhalve kan een iets grotere accumulatie van alendronaat in bot worden verwacht bij patiënten met gestoorde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Conventionele studies op het gebied van algemene toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Studies bij vrouwelijke ratten lieten zien dat behandeling met alendronaat tijdens zwangerschap werd geassocieerd met dystokie tijdens de bevalling, dat in verband werd gebracht met hypocalcemie. Studies waarin ratten hoge doses werden gegeven, lieten een verhoogde incidentie van onvolledige botformatie bij de foetus zien. De relevantie voor mensen is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Croscarmellose-natrium
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten worden geleverd in triplex blister (PVC/PE/PVDC/AL) verpakking.
14, 28, 56, 98, 112 en 50 x 1 (eenheidsdosis).
Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen bij verwijdering

Geen bijzondere vereisten.

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

{DD/MM/JJJJ}> <{DD maand JJJJ}

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren]

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alendronat HEXAL en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 10 mg tabletten

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Alendroninezuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDEEL

Eén tablet bevat 10 mg alendroninezuur (als natriumalendronaat trihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 tabletten

28 tabletten

56 tabletten

98 tabletten

112 tabletten

50 x 1 (eenheidsdosis) tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik. Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Alendronat HEXAL moet in zijn geheel worden ingeslikt!

Alendronat HEXAL moet 's ochtends meteen na het opstaan op een lege maag worden ingenomen, alleen met leidingwater, minimaal 30 minuten vóór het eerste eten, drinken of andere medicatie van de dag!

Ga niet liggen binnen 30 minuten na het innemen van Alendronat HEXAL!

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET- GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Alendronat HEXAL

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

PVC/PE/PVDC/AL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alendronat HEXAL en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 10 mg tabletten
[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

Alendroninezuur

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. OVERIGE

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

Alendronat HEXAL en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 10 mg tabletten

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Alendroninezuur

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Alendronat HEXAL en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Alendronat HEXAL inneemt
3. Hoe wordt Alendronat HEXAL ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Alendronat HEXAL
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS ALENDRONAT HEXAL EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Alendronaat behoort tot een groep non-hormonale geneesmiddelen die bisfosfonaten worden genoemd. Alendronaat voorkomt het verlies van bot en helpt het bot weer op te bouwen. Het vermindert het risico van wervel- en heupfracturen.

Uw arts heeft Alendronat HEXAL voorgeschreven voor de behandeling van uw **osteoporose**. Van Alendronat HEXAL is aangetoond dat het **het risico op wervel- en heupfracturen bij vrouwen en wervelfracturen bij mannen vermindert**.

Osteoporose is dunner en zwakker worden van de botten. In het beginstadium heeft osteoporose gewoonlijk geen symptomen. Wanneer het echter niet wordt behandeld, kan het resulteren in botbreuken. Alhoewel deze meestal pijn doen, kunnen botbreuken in de wervels onopgemerkt blijven tot deze lengteverlies veroorzaken. Botbreuken kunnen optreden tijdens gewone, dagelijkse activiteiten zoals tillen, of bij licht letsel dat gewoonlijk niet resulteert in de breuk van normale botten. Botbreuken treden gewoonlijk op in de heupen, wervels of polsen en kunnen niet alleen pijn veroorzaken, maar ook aanzienlijke problemen zoals een gebogen houding ('bochel') en verlies van mobiliteit.

Naast uw behandeling met Alendronat HEXAL kan uw arts voorstellen dat u veranderingen aanbrengt in uw levensstijl, om uw conditie te ondersteunen zoals:

Stoppen met roken

Roken blijkt de snelheid waarmee u bot verliest, te verhogen en kan dus uw risico van botbreuken verhogen.

Training

Net als spieren hebben botten training nodig om sterk en gezond te blijven. Raadpleeg uw arts, voordat u begint met een trainingsprogramma.

Een uitgebalanceerd dieet

Uw arts kan u adviseren over uw dieet of dat u voedingssupplementen moet innemen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ALENDRONAT HEXAL INNEEMT

Neem Alendronat HEXAL niet in

- als u allergisch (**overgevoelig**) bent voor natriumalendronaat trihydraat of een van de andere bestanddelen van Alendronat HEXAL
- als u **bepaalde problemen met uw slokdarm** (het gedeelte van het spijsverteringskanaal tussen de mond en de maag) heeft, zoals vernauwing of moeilijk slikken
- wanneer u niet **minstens 30 minuten kunt staan of rechtop zitten**
- als uw arts u heeft verteld dat u **te weinig calcium in uw bloed** heeft

Als u denkt dat een van de bovengenoemde situaties voor u geldt, neem de tabletten dan niet in. Praat eerst met uw arts en volg het gegeven advies op.

Wees extra voorzichtig met Alendronat HEXAL

Licht uw arts in

- als u lijdt aan **nierproblemen**
- als u **problemen met slikken of uw spijsvertering** heeft
- als u **te weinig calcium in uw bloed** heeft.

Er kunnen zich irritatie, ontsteking of zweervorming van de slokdarm (het gedeelte van het spijsverteringskanaal tussen de mond en de maag) voordoen, vaak met symptomen van pijn op de borst, zuurbranden of moeilijkheden of pijn met slikken, vooral als patiënten geen vol glas water drinken en/of binnen 30 minuten na het innemen van Alendronat HEXAL gaan liggen. Deze bijwerkingen kunnen verergeren, als patiënten doorgaan met het innemen van Alendronat HEXAL na het ontwikkelen van deze symptomen.

Licht vóór gebruik van Alendronat HEXAL uw arts in, als u last heeft of heeft gehad van pijn of zwelling van uw tandvlees en/of kaak, doof gevoel in de kaak, als de kaak zwaar aanvoelt of als u een tand heeft verloren. Dit kan een symptoom van osteonecrose (afsterving van botweefsel) zijn. Licht uw arts in als u lijdt aan kanker of als uw tanden in slechte conditie verkeren, aangezien dit risicofactoren zijn. Als u wordt behandeld door een tandarts of als u een tandheelkundige operatie moet ondergaan, vertel uw tandarts dan dat u Alendronat HEXAL gebruikt.

Alendronat HEXAL mag niet worden gegeven aan kinderen en adolescenten.

Inname met andere geneesmiddelen

Het is waarschijnlijk dat **calciumsupplementen, zuurremmende middelen en sommige orale geneesmiddelen** de absorptie van Alendronat HEXAL belemmeren, als deze op hetzelfde moment worden ingenomen. Het is daarom belangrijk dat u het advies opvolgt dat wordt gegeven in deel 3. “Hoe wordt Alendronat HEXAL ingenomen?”.

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Inname van Alendronat HEXAL met voedsel en drank

Het is waarschijnlijk dat voedsel en drank (waaronder mineraalwater) Alendronat HEXAL minder werkzaam maken, als deze op hetzelfde moment worden ingenomen. Het is daarom belangrijk dat u het advies opvolgt dat wordt gegeven in deel 3. “Hoe wordt Alendronat HEXAL ingenomen”.

Zwangerschap en borstvoeding

U mag Alendronat HEXAL niet innemen, als u zwanger bent of denkt dat u zwanger bent.

U mag Alendronat HEXAL niet innemen als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Alendronat HEXAL heeft geen invloed op uw rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Alendronat HEXAL

Alendronat HEXAL bevat lactose. Als uw arts u heeft medegedeeld dat u niet goed tegen sommige suikers (bijvoorbeeld lactose) kunt (een intolerantie heeft), neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

3. HOE WORDT ALENDRONAT HEXAL INGENOMEN

Volg bij het innemen van Alendronat HEXAL nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of uw apotheker.

Neem één alendronaat 10 mg tablet éénmaal daags.

Volg deze instructies nauwgezet op, om ervoor te zorgen dat u baat heeft bij Alendronat HEXAL.

Het is uiterst belangrijk dat u de instructies 1), 2), 3) en 4) opvolgt, om ervoor te zorgen dat Alendronat HEXAL uw maag snel bereikt en het risico van irritatie van uw slokdarm (het gedeelte van het spijsverteringskanaal tussen de mond en de maag) te verminderen.

1) Neem uw Alendronat HEXAL 's ochtends in, op een lege maag, onmiddellijk na het opstaan **met een vol glas leidingwater** (geen mineraalwater) (minstens 200 ml).

- Neem de tablet niet in met mineraalwater (met of zonder koolzuur).
- Neem de tablet niet in met koffie of thee.
- Neem de tablet niet in met vruchtensap of melk.

2) Kauw niet op de tablet of laat deze niet uiteenvallen in uw mond.

3) Ga na het innemen van de tablet niet liggen - **maar blijf minstens 30 minuten rechtop (zitten, staan of lopen)**. Ga niet liggen voordat u eerst heeft gegeten.

4) Neem Alendronat HEXAL niet voor het slapen gaan of voor het opstaan in.

5) Als u moeilijkheden of pijn met slikken, pijn op de borst of brandend maagzuur krijgt of brandend maagzuur verergert, stop dan met het innemen van Alendronat HEXAL en raadpleeg uw arts.

6) Wacht na het innemen van uw Alendronat HEXAL **minstens 30 minuten, voordat u uw eerste voedsel, drinken of andere geneesmiddelen voor die dag inneemt, waaronder zuurremmende middelen, calciumsupplementen en vitamines**. Alendronat HEXAL is alleen werkzaam, wanneer uw maag leeg is.

7) Het is belangrijk dat u net zolang doorgaat met het innemen van Alendronat HEXAL als uw arts het geneesmiddel voorschrijft. Alendronat HEXAL kan uw osteoporose alleen behandelen, als u doorgaat met het innemen van de tabletten.

Wat u moet doen als u meer van Alendronat HEXAL heeft ingenomen dan u zou mogen

Als u per ongeluk teveel tabletten heeft ingenomen, drink dan een vol glas melk en neem onmiddellijk contact op met uw arts. Wek geen braken op en ga niet liggen.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Alendronat HEXAL in te nemen

Als u een dosis heeft vergeten, neem dan gewoon de volgende ochtend één tablet in. Neem nooit twee tabletten op dezelfde dag in. Ga weer terug naar het innemen van één tablet per dag.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Alendronat HEXAL bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze zal krijgen.

De volgende termen worden gebruikt om aan te geven hoe vaak er melding is gemaakt van bijwerkingen.

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 ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Vaak

hoofdpijn

buikpijn

vervelend gevoel in de maag of boeren na het eten

verstopping

vol of opgezet gevoel in de maag

diarree

winderigheid

zuurbranden

moeilijk slikken

pijn bij slikken

zweren in de slokdarm (het gedeelte van het spijsverteringskanaal tussen de mond en de maag) die pijn op de borst, zuurbranden of moeilijkheden of pijn met slikken kunnen veroorzaken

pijn in botten, spieren en/of gewrichten

Soms:

misselijkheid

braken

irritatie of ontsteking van de slokdarm (het gedeelte van het spijsverteringskanaal tussen de mond en de maag) of maag

zwarte of teerachtige ontlasting

uitslag

jeuk

roodheid van de huid

Zelden:

wazig zien, pijn of roodheid in het oog

vernauwing van de slokdarm (het gedeelte van het spijsverteringskanaal tussen de mond en de maag)

mondzweren als op de tabletten is gekauwd of gezogen

maagzweren (soms ernstig of met bloedingen) maar het is niet zeker dat deze werden veroorzaakt door Alendronat HEXAL

ernstige pijn in botten, spieren en/of gewrichten

uitslag die verergert door zonlicht, tijdelijke griepachtige symptomen zoals spierpijn, onwel voelen en soms met koorts, gewoonlijk bij het begin van de behandeling

overgevoeligheidsreacties waaronder netelroos en angioedeem

symptomen van lage calciumwaarden in het bloed waaronder spierkramp of spierspasme en/of tintelend gevoel in vingers en rond de mond

Zeer zelden:

ernstige huidreacties

er is in geïsoleerde gevallen melding gemaakt van perforatie van de slokdarm (het gedeelte van het spijsverteringskanaal tussen de mond en de maag)

Nadat dit geneesmiddel op de markt kwam, is melding gemaakt van de volgende bijwerkingen (frequentie onbekend):

duizeligheid
zwellen in handen of benen
gebrek aan of verlies van kracht
osteonecrose (afsterving van botweefsel)
zwellen van gewrichten

Het is handig als u aantekeningen maakt over wat u ondervond, wanneer het begon en hoe lang het duurde.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U ALENDRONAT HEXAL

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

Gebruik Alendronat HEXAL niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de blisterverpakking en de doos. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

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

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Alendronat HEXAL

Het werkzame bestanddeel is natriumalendronaat trihydraat. Elke tablet bevat 10 mg alendroninezuur als natriumalendronaat trihydraat.

De andere bestanddelen zijn microkristallijne cellulose, lactosemonohydraat, croscarmellose-natrium, magnesiumstearaat.

Hoe zien Alendronat HEXAL tabletten eruit en wat is de inhoud van de verpakking

Alendronat HEXAL is verkrijgbaar als een witte tot gebroken witte, capsulevormige tablet, "AN 10" in reliëf aan één zijde en "Arrow-logo" aan de andere.

De tabletten worden geleverd in triplex blister (PVC/PE/PVDC/AL) verpakkingen met 14, 28, 56, 98, 112 en 50 x 1 (eenheidsdosis).

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Zweden	Alendronat HEXAL
Duitsland	Alendron-HEXAL
Polen	AlendroHEXAL 10
België	Alendronate Sandoz
Denemarken	Alendonicht
Griekenland	Forosa

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

[nationaal te implementeren]