

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alendroninezuur Sandoz tablet 70 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 70 mg alendroninezuur (als natriumtrihydraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met de opdruk 'ALN 70' aan één zijde en een diameter van ongeveer 10 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Alendroninezuur Sandoz is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose.

Alendronaat vermindert het risico op wervel- en heupfracturen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is 1 tablet van 70 mg per week.

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.

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

Ouderen

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

Verminderde nierfunctie

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

Verminderde leverfunctie

Er is geen aanpassing van de dosering nodig.

Pediatrische patiënten

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

Alendroninezuur Sandoz tablet 70 mg is niet onderzocht voor de behandeling van door glucocorticoïden veroorzaakte osteoporose.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

Voor een goede absorptie van alendronaat

Alendroninezuur Sandoz tablet 70 mg moet op een lege maag, met alleen leidingwater worden ingenomen, onmiddellijk na het opstaan en ten minste 30 minuten voor het eerste eten, drinken of andere geneesmiddelen van die dag. Andere dranken (inclusief mineraalwater), voedsel en sommige geneesmiddelen kunnen de absorptie van alendronaat verminderen (zie rubriek 4.5).

Om de afgifte in de maag te vergemakkelijken en dus de kans op lokale en oesofageale irritatie/bijwerkingen te verminderen (zie rubriek 4.4)

- Alendroninezuur Sandoz tablet 70 mg dient alleen bij het opstaan te worden ingenomen, met een vol glas water (niet minder dan 200 ml).
- Alendroninezuur Sandoz tablet 70 mg dient heel te worden doorgeslikt. De tabletten dienen niet gekauwd, gezogen of in de mond opgelost te worden 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 niet gaan liggen binnen 30 minuten na de inname van Alendroninezuur Sandoz tablet 70 mg.
- Alendroninezuur Sandoz tablet 70 mg mag niet worden ingenomen voor het slapen gaan of 's ochtends voor het opstaan.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Afwijkingen aan de oesophagus en andere factoren die de lediging van de oesophagus kunnen vertragen, zoals strictuur of achalasie
- Niet minstens 30 minuten rechtop kunnen staan of zitten
- Hypocalciëmie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijwerkingen aan het bovenste deel van het maag-darmkanaal

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

spijsverteringskanaal anders dan pyloroplastiek (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met een Barrett slokdarm dient de voorschrijvend arts de voordelen tegen de mogelijke risico's van alendroninezuur voor de individuele patiënt af te wegen.

Bij met alendronaat behandelde patiënten zijn bijwerkingen aan de oesophagus gemeld (waarvan sommige ernstig waren en opname in het ziekenhuis noodzakelijk maakten), zoals oesofagitis, oesophagus-ulcera en oesophagus-erosies, in zeldzame gevallen gevolgd door oesophagusstrictuur. Daarom dient de arts alert te zijn op tekenen of symptomen van een mogelijke reactie aan de oesophagus. 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, of nieuw/verergerd zuurbranden.

De kans op ernstige oesofageale bijwerkingen lijkt groter bij patiënten die alendronaat niet juist innemen en/of alendronaat 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 corticosteroiden. 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 iemands risico op osteonecrose van de kaak:

- potentie van het bisfosfonaat (hoogste voor zoledroninezuur), toedieningsweg (zie boven) en cumulatieve dosis
- kanker, chemotherapie, bestraling, corticosteroiden, angiogeneseremmers, 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 dat 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, 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 waaronder chronische oorinfecties optreden.

Musculoskeletale pijn

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. De symptomen verdwenen meestal 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 de markt brengen werden er zelden ernstige huidreacties vermeld, inclusief Stevens-Johnson Syndroom en toxische epidermale necrolyse.

Vergeten dosis

Patiënten moeten de instructie krijgen dat als zij een dosis Alendroninezuur Sandoz tablet 70 mg 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 behandelingschema van 1 tablet per week hervatten.

Nierfunctiestoornis

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

Bot- en mineraalmetabolisme

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

Hypocalciëmie moet eerst worden verholpen voordat therapie met alendronaat wordt ingesteld (zie rubriek 4.3). Ook andere aandoeningen van het mineraalmetabolisme (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 alendronaat gecontroleerd worden.

Vanwege het positieve effect van alendronaat op de toename van botmineralisatie kunnen verlagingen van het serumcalcium en serumfosfaat optreden, vooral bij patiënten die glucocorticoiden gebruiken omdat bij hen de calciumabsorptie verminderd kan zijn. Deze zijn over het algemeen gering en asymptomatisch. Er zijn echter zeldzame gevallen gerapporteerd van symptomatische hypocalciëmie, die in sommige gevallen ernstig waren en meestal voorkwamen bij patiënten met predisponerende aandoeningen (zoals hypoparathyreoïdie, vitamine-D-deficiëntie en calciummalabsorptie).

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

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 alendronaat beïnvloeden. Daarom moeten patiënten die alendronaat hebben ingenomen, minstens 30 minuten wachten voordat zij andere orale medicatie gebruiken (zie rubriek 4.2).

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

Aangezien het gebruik van NSAID's wordt geassocieerd met gastro-intestinale irritatie, is voorzichtigheid geboden tijdens gelijktijdig gebruik met alendronaat.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of nauwelijks gegevens over het gebruik van alendronaat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken.

Toediening van alendronaat tijdens de zwangerschap veroorzaakte bij ratten aan hypocalciëmie gerelateerde dystokie (zie rubriek 5.3). Alendronaat mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

Alendronaat heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bepaalde bijwerkingen die voor alendronaat zijn gemeld kunnen bij sommige patiënten echter van invloed zijn op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. De individuele reactie op alendronaat kan variëren (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In een eenjarig onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose kwam het algehele veiligheidsprofiel van eenmaal per week alendronaat tabletten (n=519) overeen met dat van alendronaat 10 mg per dag (n=370).

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

Bijwerkingen die door de onderzoekers werden gemeld als mogelijk, waarschijnlijk of zeker met het geneesmiddel samenhangend, worden hieronder genoemd als zij optraden bij $\geq 1\%$ in een van de behandelingsgroepen in de eenjarige studie of bij $\geq 1\%$ van de patiënten die werden behandeld met 10 mg alendronaat per dag en met een hogere incidentie dan bij patiënten die placebo kregen tijdens de driejarige studies.

	<i>De eenjarige studie</i>		<i>Driejarige studies</i>	
	<i>Alendronaat één keer per week tablet (n=519)</i>	<i>Alendronaat 10 mg per dag (n=370)</i>	<i>Alendronaat 10 mg per dag (n=196)</i>	<i>Placebo (n=397)</i>
	%	%	%	%
<i>Maagdarmstelsel</i>				
Buikpijn	3,7	3,0	6,6	4,8
Dyspepsie	2,7	2,2	3,6	3,5
Zure reflux	1,9	2,4	2,0	4,3
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

	<i>De eenjarige studie</i>		<i>Driejarige studies</i>	
	<i>Alendronaat één keer per week tablet (n=519) %</i>	<i>Alendronaat 10 mg per dag (n=370) %</i>	<i>Alendronaat 10 mg per dag (n=196) %</i>	<i>Placebo (n=397) %</i>
Gastritis	0,2	1,1	0,5	1,3
Ulcus ventriculi	0,0	1,1	0,0	0,0
Oesophagusulcus	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Skeletspierstelsel</i>				
Skeletspierstelsel pijn (bot, spier of gewricht)	2,9	3,2	4,1	2,5
Spierkramp	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Neurologisch</i>				
Hoofdpijn	0,4	0,3	2,6	1,5

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

Frequenties zijn gedefinieerd als:

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 ($< 1/10.000$)

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria en angiooedeem

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden: symptomatische hypocalciëmie, vaak in samenhang met predisponerende aandoeningen.^s

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid.

Soms: dysgeusie[†]

Oogaandoeningen

Soms: oogontsteking (uveïtis, scleritis of episcleritis)

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: vertigo[†]

Zeer zelden: osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse)

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: buikpijn, dyspepsie, constipatie, diarree, flatulentie, oesophagusulcus*, dysfagie*, opgezette buik, zure reflux.

Soms: misselijkheid, braken, gastritis, oesofagitis*, oesophaguserosies*, melaena[†]

Zelden: oesophagusstrictuur*, orofaryngeale ulceratie*, PUBs (perforatie, ulcus, bloeding) in het bovenste deel van het maagdarmsstelsel (zie rubriek 4.4).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: alopecia[†], pruritus[†]
Soms: uitslag, erytheem
Zelden: huiduitslag met fotosensibiliteit, ernstige huidreacties, waaronder Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse[†]

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer vaak: skeletspierstelsel pijn (bot, spier of gewricht) die soms ernstig kan zijn^{†§}
Vaak: gewrichtszwelling[†]
Zelden: osteonecrose van de kaak, atypische subtrochantere en diafysaire femurschachtfracturen (bijwerking van bisfosfonaatklasse)[‡]

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie[†], perifeer oedeem[†]
Soms: voorbijgaande symptomen, als bij een acute-fasereactie (myalgie, malaise en in zeldzame gevallen koorts), vaak bij instelling van de behandeling[†].

§ Zie rubriek 4.4

† Frequentie in klinische onderzoek was gelijk aan die in de geneesmiddel- en de 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 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 de behandeling van een overdosering met alendronaat. Om alendronaat 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 categorie: Geneesmiddelen voor de behandeling van botziekten, bisfosfonaten.

ATC-code: M05B A04

Werkingsmechanisme

Het werkzame bestanddeel van Alendroninezuur Sandoz tablet 70 mg is natriumalendronaat trihydraat, een bisfosfonaat dat de door de osteoclasten veroorzaakte botresorptie 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 formatie en binding 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 (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 alendronaat 70 mg één keer per week (n=519) en 10 mg alendronaat per dag (n=370) is aangetoond in een éénjarig multicenteronderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose. De gemiddelde verhoging ten opzichte van baseline in BMD van de lumbale wervelkolom na een jaar was in de groep met 70 mg één keer per week 5,1% (95% betrouwbaarheidsinterval: 4,8; 5,4%) en in de groep met 10 mg/dag 5,4% (95% betrouwbaarheidsinterval: 5,0; 5,8%). De gemiddelde BMD-verhogingen in de groep met 70 mg één keer per week en in de groep 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 alendronaat op de BMD 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 BMD met 10 mg alendronaat 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 gehele lichaam nam ook significant toe. Bij met alendronaat behandelde patiënten was het deel van de patiënten die een of meer wervelfracturen kregen met 48% verminderd (alendronaat 3,2% vs. placebo 6,2%). 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 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 bij aanvang minstens eenmaal een wervel(compressie)fractuur gehad 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 die bij aanvang nog geen wervelfractuur hadden gehad. 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 (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 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

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

Vergeleken met een intraveneuze referentiedosis was de gemiddelde biologische beschikbaarheid van alendronaat 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 alendronaat een uur respectievelijk een half uur voor een gestandaardiseerd ontbijt werd toegediend. In osteoporosestudies was alendronaat effectief als het minstens 30 minuten voor het eerste voedsel of drinken van de dag werd toegediend. Als alendronaat gelijk met of tot twee uur na een gestandaardiseerd ontbijt 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 prednisolon (20 mg driemaal daags gedurende vijf dagen) geen klinisch significante verandering van de orale biologische beschikbaarheid van alendronaat (een gemiddelde toename van 20 tot 44%).

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

Na een eenmalige intraveneuze dosis van [14 C] 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 meer dan tien jaar geschat, wat de vrijgifte van alendronaat uit het skelet weergeeft. 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 verstoorde 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 carcinogeniteit. Studies met vrouwelijke ratten lieten zien dat behandeling met alendronaat 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

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:

Microkristallijne cellulose
Carrageenan
Macrogol.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het product is verpakt in een OPA-Aluminium-PVC/Aluminium blister en kan worden geleverd in de volgende verpakkingsgrootten:

2 filmomhulde tabletten
4 filmomhulde tabletten
6 filmomhulde tabletten
8 filmomhulde tabletten
12 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

RVG 35326

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 april 2009
Datum van laatste hernieuwing: 30 september 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.6, 4.7, 4.8 en 5.1: 26 mei 2016