

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alendroninezuur Aristo 70 mg één tablet per week, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 70 mg alendroninezuur (als natriumalendronaattrihydraat).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 122,21 mg lactose (als lactose monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte, ronde, biconvexe tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Alendroninezuur Aristo is geïndiceerd bij vrouwen voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose. Alendroninezuur vermindert het risico van vertebrale en heupfracturen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Patiënten moeten de instructie krijgen dat als zij een dosis Alendroninezuur Aristo vergeten, zij de ochtend nadat zij dit bemerkt hebben één 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 voor osteoporose met bisfosfonaten is niet vastgesteld. De optimale duur van 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 Aristo voor de individuele patiënt, met name na 5 jaar gebruik of langer.

Oudere patiënten

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.

Patiënten met een nierfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Alendroninezuur Aristo bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden door kinderen jonger dan 18 jaar. De momenteel beschikbare gegevens over alendroninezuur bij pediatrische patiënten worden beschreven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Voor een goede absorptie van alendronaat

Alendroninezuur Aristo moet ten minste een half uur voor het eerste eten of drinken of de eerste geneesmiddelen van die dag met alleen kraanwater worden ingenomen. 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)

- Alendroninezuur Aristo alleen direct 's ochtends na het opstaan innemen met een vol glas leidingwater (niet minder dan 200 ml).
- Patiënten dienen Alendroninezuur Aristo in zijn geheel door te slikken. Patiënten dienen niet op de tablet te kauwen of deze fijn te maken of de tablet in hun mond op te laten lossen wegens de kans op orofaryngeale ulceratie
- Patiënten mogen minstens 30 minuten na inname van Alendroninezuur Aristo en totdat zij gegeten hebben niet gaan liggen.
- Alendroninezuur Aristo mag niet voor het slapen gaan of 's ochtends voor het opstaan ingenomen worden.

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

Alendroninezuur Aristo 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 het legen van de oesofagus kunnen vertragen zoals een strictuur of achalasia.
- Als de patiënt niet tenminste 30 minuten rechtop kan zitten of staan.
- 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 maagdarmkanaal veroorzaken. Omdat er een kans is dat de onderliggende ziekte wordt verergerd, is voorzichtigheid geboden als alendronaat wordt gegeven aan patiënten met een actieve aandoening van het bovenste deel van het maag-darmkanaal, zoals dysfagie,

aandoening van de oesofagus, gastritis, duodenitis, ulcera of met een recente voorgeschiedenis (in het afgelopen jaar) van een ernstige gastro-intestinale aandoening zoals ulcus pepticum, of 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 moet de arts 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. Daarom moet de arts alert zijn op tekenen en verschijnselen van een mogelijke reactie van 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 of 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 van groot belang dat de patiënt volledige toedieningsinstructies krijgt en dat deze die ook begrijpt (zie rubriek 4.2). Patiënten moeten verteld worden dat bij het niet opvolgen van deze instructies de kans op oesofageale problemen kan toenemen.

Hoewel er in uitgebreide klinische studies geen verhoogd risico is geconstateerd, zijn er sinds de introductie van het geneesmiddel enkele meldingen van ulcera ventriculi en ulcera duodeni ontvangen, 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 corticosteroiden. Osteonecrose van de kaak is ook gemeld bij patiënten met osteoporose die orale bisfosfonaten kregen.

Met de volgende risicofactoren dient rekening te worden gehouden bij de beoordeling van het 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 dient voorafgaand aan de behandeling met orale bisfosfonaten een tandheelkundig onderzoek met passende preventieve tandheelkundige maatregelen te worden overwogen.

Tijdens de 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. Het klinische oordeel van de behandelend arts is bepalend voor de behandeling van elke patiënt 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 pijn of uitscheiding of chronische oorinfecties optreden.

Musculoskeletale pijn

Bot-, gewrichts- en/of spierpijn is gemeld bij patiënten die bisfosfonaten gebruiken. In de post-marketing periode 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 recideerden de verschijnselen na herhaalde blootstelling aan hetzelfde geneesmiddel of een ander bisfosfonaat.

Atypische femurfracturen

Atypische subtrochantere en femurschachtfracturen zijn bij behandeling met bisfosfonaten 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 femurfractuur, 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.

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 presenteert, moet onderzocht worden op een onvolledige femurfractuur.

Nierfunctiestoornis

Alendronaat is niet aanbevolen voor patiënten met een nierfunctiestoornis met een lagere creatinine klaring dan 35 ml/min (zie rubriek 4.2).

Bot- en mineraalmetabolisme

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

Hypocalciëmie dient eerst gecorrigeerd te worden voordat therapie met alendronaat wordt ingesteld (zie rubriek 4.3). Ook andere aandoeningen die het mineraalmetabolisme beïnvloeden (zoals vitamine D-deficiëntie en hypoparathyreoïdie) moeten eerst adequaat worden behandeld voor met dit geneesmiddel begonnen wordt. Bij patiënten met deze aandoeningen moeten het serumcalcium en verschijnselen van hypocalciëmie gedurende therapie met alendroninezuur gecontroleerd worden.

Omdat alendronaat het botmineraalgehalte verhoogt, kunnen dalingen van het serumcalcium

en -fosfaat optreden, vooral bij patiënten die glucocorticoïden gebruiken omdat bij hen de calciumabsorptie verlaagd kan zijn. Deze zijn gewoonlijk gering en asymptomatisch. Er zijn echter in zeldzame gevallen meldingen 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).

Vooraf bij patiënten die glucocorticoïden krijgen, moeten erop worden toegezien dat zij voldoende calcium en vitamine D binnenkrijgen.

Hulpstoffen

Alendroninezuur Aristo bevat lactose.

Patiënten met zeldzame erfelijke galactose intolerantie, de Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Alendroninezuur Aristo bevat natrium.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer voedsel en drank (incl. 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 een half uur wachten voordat zij een ander geneesmiddel innemen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Er worden geen andere klinisch significante interacties met geneesmiddelen 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 gelijktijdige gebruik konden worden toegeschreven.

Omdat het gebruik van NSAID's gepaard kan gaan met gastro-intestinale irritatie, is bij het gelijktijdig gebruik met alendronaat voorzichtigheid geboden.

Hoewel er geen specifieke interactiestudies zijn verricht, werd in klinisch onderzoek alendronaat gelijktijdig met een breed scala van vaak 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. Alendronaat, toegediend aan drachtige ratten, veroorzaakte dystokie die samenhang met hypocalciëmie (zie rubriek 5.3). Alendronaat mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is onbekend of alendronaat/metabolieten worden uitgescheiden in de menselijke moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Alendronaat mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Bisfosfonaten worden in de botmatrix opgenomen, van waaruit zij over een periode van een aantal jaren geleidelijk worden vrijgegeven. De hoeveelheid bisfosfonaat in het volwassen bot, en als gevolg daarvan de hoeveelheid die beschikbaar is voor vrijgifte in de systemische

circulatie, is direct gerelateerd aan de dosis en duur van het bisfosfonaatgebruik (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens over het foetale risico bij de mens. Er bestaat echter een theoretisch risico voor de foetus, voornamelijk qua skelet, indien een vrouw zwanger raakt na afloop van een bisfosfonaattherapie. De impact van variabelen als de tijd tussen het staken van de bisfosfonaattherapie tot aan conceptie, het bisfosfonaat dat gebruikt is en de toedieningsweg (intraveneus versus oraal) op het risico is niet onderzocht.

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

Alendronaat heeft geen of een verwaarloosbare directe invloed op de rijvaardigheid en 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 (tablet van 70 mg/week) eenmaal per week (n=519) overeen met dat van alendronaat 10 mg/dag (n=370).

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

Bijwerkingen die door de onderzoekers werden geacht als mogelijk, waarschijnlijk of zeker met het geneesmiddel samen te hangen, worden hieronder getoond als zij in een van de behandelingsgroepen in de eenjarige studie vaker optraden dan $\geq 1\%$, of in de driejarige studies optraden bij $\geq 1\%$ van de patiënten die werden behandeld met alendronaat 10 mg/dag en met een hogere incidentie dan bij patiënten die placebo kregen, voorkwamen:

| | <u>Eenjarige studie</u> | | <u>Driejarige studies</u> | |
|------------------------------------|---|----------------------------------|----------------------------------|----------------|
| | <i>alendronaat 70 mg eenmaal per week</i> | <i>alendronaat 10 mg/dag</i> | <i>alendronaat 10 mg/dag</i> | <i>Placebo</i> |
| | <i>(n=519)</i> | <i>(n=370)</i> | <i>(n=196)</i> | <i>(n=397)</i> |
| | <i>%</i> | <i>%</i> | <i>%</i> | <i>%</i> |
| <i>Maagdarmstelselaandoeningen</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 |
| Obstipatie | 0,8 | 1,6 | 3,1 | 1,8 |
| Diarree | 0,6 | 0,5 | 3,1 | 1,8 |
| Dysfagie | 0,4 | 0,5 | 1,0 | 0,0 |
| Flatulentie | 0,4 | 1,6 | 2,6 | 0,5 |
| Gastritis | 0,2 | 1,1 | 0,5 | 1,3 |
| Ulcus ventriculi | 0,0 | 1,1 | 0,0 | 0,0 |

| | | | | |
|-----------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| Oesofagusulcus | 0,0 | 0,0 | 1,5 | 0,0 |
| <i>Skeletspierstelsel</i> | | | | |
| Bot, spier en/of gewrichtspijn | 2,9 | 3,2 | 4,1 | 2,5 |
| Spierkramp | 0,2 | 1,1 | 0,0 | 1,0 |
| <i>Neurologische aandoeningen</i> | | | | |
| Hoofdpijn | 0,4 | 0,3 | 2,6 | 1,5 |

Tabel met bijwerkingen

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

Frequenties zijn gedefinieerd als: [Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($> 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zeldzaam ($< 1/10.000$),].

| Systeem/orgaanklasse | Frequentie | Bijwerkingen |
|---|---------------------|---|
| Immuunsysteemaandoeningen | <i>Zelden:</i> | overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria en angio-oedeem |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | <i>Zelden:</i> | symptomatische hypocalciëmie, vaak in samenhang met predisponerende aandoeningen [§] |
| Zenuwstelselaandoeningen | <i>Vaak:</i> | hoofdpijn, duizeligheid [†] |
| | <i>Soms:</i> | dysgeusie [†] |
| Oogaandoeningen | <i>Soms:</i> | oogontsteking (uveïtis, scleritis, episcleritis) |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | <i>Vaak:</i> | vertigo [†] |
| | <i>Zeer zelden:</i> | Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse) |
| Maagdarmstelselaandoeningen | <i>Vaak:</i> | buikpijn, dyspepsie, constipatie, diarree, flatulentie, oesofagusulcus*, dysfagie*, opgezette buik, zure reflux |
| | <i>Soms:</i> | misselijkheid, braken, gastritis, oesofagitis*, oesofageale erosies*, melena [†] |
| | <i>Zelden:</i> | 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 bindweefsel-aandoeningen | <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 acutefasereactie (myalgie, malaise en zelden, koorts), vaak bij instelling van de behandeling [†] . |

§Zie rubriek 4.4

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

**Zie rubriek 4.2 en 4.4*

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

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 maag-darmkanaal, 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 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: M05BA04

Werkingsmechanisme

Het werkzame bestanddeel van Alendroninezuur Aristo, natriumalendronaattrihydraat, 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).

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 %).

Laboratoriumtestbevindingen

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 dalingen 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 gelijk.

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

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 humaan 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 de vrijmaking van alendronaat uit het skelet reflecteert. 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 verlaagd 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 farmacologie, 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 hiervan voor de mens is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat
Microkristallijn cellulose (E460)
Croscarmellose natrium
Silica, colloïdaal watervrij
Magnesiumstearaat (E572)

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

Dozen met 2, 4, 8, 12 of 40 tabletten in aluminium/PVC blisterverpakkingen.

Niet alle 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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlijn
Duitsland

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

RVG 111504

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 Juli 2012

Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 3 juli 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.2 t/m 4.8 en 6.1: 28 februari 2022