

SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alendroninezuur Intas 70 mg één tablet per week, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet bevat 70 mg alendroninezuur (als natriumalendronaat).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 272,07 mg watervrije lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot gebroken witte, ovale, biconvexe tablet, ongeveer 17,30 x 9,20 mm groot, aan één zijde bedrukt met "AHI" en aan de andere zijde neutraal.

4. KLINISCHE BIJZONDERHEDEN

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van postmenopauzale osteoporose. Alendroninezuur vermindert het risico op wervel- en heupfracturen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is één keer per week een 70 mg tablet. De optimale duur van de bisfosfonaatbehandeling voor osteoporose is niet vastgesteld. De noodzaak van voortzetting van de behandeling moet periodiek opnieuw worden geëvalueerd op basis van de voordelen en potentiële risico's van 'Alendroninezuur Intas' op individuele basis van de patiënt, met name na 5 of meer jaren van gebruik.

Ouderen

In klinische studies was er geen leeftijdsgebonden verschil in de werkzaamheid of het veiligheidsprofiel van alendroninezuur. Daarom is er geen aanpassing van de dosering nodig voor de ouderen.

Nierinsufficiëntie

Voor patiënten met een GFR van meer dan 35 ml/min is geen aanpassing van de dosering nodig. Alendroninetabletten worden niet aanbevolen voor patiënten met nierinsufficiëntie waarbij de GFR minder dan 35 ml/min bedraagt, vanwege een gebrek aan ervaring.

Pediatrische populatie:

Alendroninezuur wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege

onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid bij aandoeningen die verband houden met pediatrische osteoporose (zie ook rubriek 5.1).

Alendroninezuur 70 mg één tablet per week is niet onderzocht bij de behandeling van glucocorticoïd-geïnduceerde osteoporose.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Om een adequate absorptie van alendroninezuur mogelijk te maken:

Alendroninezuur Intas moet ten minste 30 minuten voor het eerste voedsel, de eerste drank of het eerste geneesmiddel van de dag worden ingenomen met alleen gewoon water. Andere dranken (waaronder mineraalwater), levensmiddelen en sommige geneesmiddelen zullen waarschijnlijk de absorptie van alendroninezuur verminderen (zie rubriek 4.5).

Om te helpen bij het transport naar de maag en zo het risico op irritatie/bijwerkingen lokaal en in de slokdarm te verminderen (zie rubriek 4.4):

- Alendroninezuur Intas mag alleen worden ingenomen bij het opstaan 's ochtends met een heel glas water (niet minder dan 200 ml).
- De tabletten mogen niet worden gekauwd, opgezogen of opgelost in de mond vanwege het risico op orofaryngeale zweren.
- Patiënten mogen niet gaan liggen tot na de eerste maaltijd van de dag, die moeten ten minste 30 minuten na het nemen van de tablet plaatsvinden.
- Patiënten mogen niet binnen 30 minuten na inname van Alendroninezuur Intas gaan liggen.
- Neem geen Alendroninezuur Intas voor het slapengaan of voor het opstaan voor de dag.

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

4.3 Contra-indicaties

Alendroninezuur is gecontra-indiceerd bij:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Slokdarmafwijkingen en andere factoren die het legen 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.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijwerkingen voor het bovenste gedeelte van het spijsverteringskanaal

Alendroninezuur kan lokale irritatie van het slijmvlies in het bovenste deel van het spijsverteringskanaal veroorzaken. Omdat er een potentieel voor verergering van de onderliggende ziekte is, moet voorzichtigheid worden betracht wanneer alendroninezuur wordt toegediend aan patiënten met aandoeningen van het bovenste gedeelte van het spijsverteringskanaal, zoals dysfagie,

slokdarmaandoening, gastritis, duodenitis, zweren, of met een recente geschiedenis (binnen het voorgaande jaar) van een ernstige maag-darmziekte zoals een maagzweer, of een actieve maag-darmbloeding, of een operatie van het bovenste gedeelte van het maag-darmkanaal anders dan pyloroplastiek (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten met bekende Barrett-slokdarm moeten voorschrijvers de voordelen en mogelijke risico's van alendronaat op individuele basis overwegen.

Bij patiënten die alendroninezuur krijgen zijn slokdarmreacties (soms ernstig en waarvoor een ziekenhuisopname nodig is), zoals slokdarmontsteking, slokdarmzweren en slokdarmerosie, zelden gevolgd door slokdarmvernaauwing of perforatie, gemeld. Artsen moeten derhalve alert zijn op tekenen of symptomen van mogelijke slokdarmreactie. De patiënten dienen te worden geïnstrueerd om te stoppen met alendroninezuur 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.

Osteonecrose van de kaak

Osteonecrose van de kaak, over het algemeen geassocieerd met tandextractie en/of lokale infectie (inclusief osteomyelitis) is gemeld bij patiënten met kanker die een behandeling ondergaan, waaronder voornamelijk 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 krijgen.

De volgende risicofactoren moeten in aanmerking worden genomen bij de beoordeling van het risico op het ontwikkelen van osteonecrose van de kaak:

- o potentie van het bisfosfonaat (het hoogste voor Zoledronine-zuur), toedieningsweg (zie hierboven) en cumulatieve dosering
- o kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroïden, roken
- o een geschiedenis van tandziekten, slechte mondhygiëne, parodontale aandoeningen, invasieve tandprocedures en slecht passende gebitsprothesen.

Een tandheelkundig onderzoek met de juiste preventieve tandheelkunde moet worden overwogen voorafgaand aan de behandeling met bisfosfonaten bij patiënten met een slechte dentale status.

Tijdens de behandeling moeten deze patiënten, indien mogelijk, invasieve tandheelkundige ingrepen vermijden. Voor patiënten die osteonecrose van de kaak ontwikkelen tijdens de bisfosfonaattherapie, kan de tandheelkundige chirurgie de aandoening verergeren. Voor patiënten die een tandheelkundige ingreep nodig hebben, zijn er geen gegevens beschikbaar die suggereren of het stopzetten van de bisfosfonaatbehandeling het risico op osteonecrose van de kaak vermindert. Het klinisch oordeel van de behandelende arts moet als leidraad dienen voor het managementplan van elke patiënt op basis van een individuele baten/risicobeoordeling.

Tijdens de bisfosfonaatbehandeling moeten alle patiënten worden aangemoedigd om een goede mondhygiëne te handhaven, een routinecontrole van het gebit te ondergaan en eventuele mondklachten, zoals gebitsmobiliteit, pijn of zwelling, te melden.

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang is gemeld bij bisfosfonaten, voornamelijk in combinatie met langdurige therapie. Mogelijke risicofactoren voor osteonecrose van de uitwendige gehoorgang zijn steroïdengebruik en chemotherapie en/of lokale risicofactoren zoals infectie of trauma. Mogelijkheid van osteonecrose van de uitwendige gehoorgang moet worden overwogen bij patiënten die bisfosfonaten krijgen en die symptomen van het oor hebben, waaronder chronische oorinfecties.

Musculoskeletale pijn

Bij patiënten die bisfosfonaten innemen is bot-, gewrichts- en/of spierpijn gemeld. In postmarketingervaring zijn deze symptomen zelden ernstig en/of aanleiding tot arbeidsongeschiktheid geweest (zie rubriek 4.8). De tijd tot het optreden van de symptomen varieerde van een dag tot enkele maanden na het begin van de behandeling. De meeste patiënten hadden verlichting van de symptomen na het stoppen. Een subgroep had een herhaling van de symptomen bij het rechallengen met hetzelfde geneesmiddel of een ander bisfosfonaat.

Atypische fracturen van het dijbeen

Atypische subtrochanterische en femurschaftfracturen zijn gemeld bij bisfosfonaattherapie, voornamelijk bij patiënten die langdurig worden behandeld voor osteoporose. Deze transversale of korte, schuine fracturen kunnen overal langs het dijbeen optreden, van net onder de kleine trochanter tot net boven de supracondylaire flare. Deze fracturen treden op na een minimaal of helemaal geen trauma en sommige patiënten ervaren dij- of liespijn, vaak geassocieerd met beeldvormende kenmerken van stressfracturen, weken tot maanden voordat ze een voltooide femorale fractuur vertonen. Fracturen zijn vaak bilateraal; daarom moet de contralaterale femur worden onderzocht bij met bisfosfonaat behandelde patiënten die een dijbeenfractuur hebben opgelopen. Er is ook melding gemaakt van een slechte genezing van deze fracturen. Stopzetting van de bisfosfonaattherapie bij patiënten waarvan wordt vermoed dat ze een atypische dijbeenfractuur hebben, moet worden overwogen in afwachting van de evaluatie van de patiënt, op basis van een individuele risico-evaluatie van het voordeel.

Tijdens de behandeling met bisfosfonaten moet worden geadviseerd om eventuele dij-, heup- of liesklachten te melden en elke patiënt die dergelijke symptomen vertoont, moet worden beoordeeld op een onvolledige dijbeenfractuur.

Huidreacties

In postmarketingervaring, zijn er zeldzame meldingen geweest van ernstige huidreacties, waaronder Stevens Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse.

Gemiste dosis

Patiënten moeten worden geïnstrueerd dat als ze een dosis Alendroninezuur Intas eenmaal per week missen, ze een tablet moeten nemen op de ochtend nadat ze het zich herinneren. Ze mogen geen twee tabletten op dezelfde dag innemen, maar moeten terugkeren naar het innemen van één tablet per week, zoals oorspronkelijk gepland op de door hen gekozen dag.

Nierinsufficiëntie

Alendroninezuur wordt niet aanbevolen voor patiënten met nierinsufficiëntie wanneer de GFR minder dan 35 ml/min bedraagt (zie rubriek 4.2).

Bot- en mineraalmetabolisme

Andere oorzaken van osteoporose dan oestrogeentekort, veroudering en gebruik van glucocorticoïden moeten worden overwogen.

Hypocalcemie moet worden gecorrigeerd voordat de behandeling met alendroninezuur wordt gestart (zie rubriek 4.3). Andere stoornissen die het mineraalmetabolisme beïnvloeden (zoals vitamine D-deficiëntie en hypoparathyreoïdie) moeten ook effectief worden behandeld. Bij patiënten met deze aandoeningen moeten het serumcalcium en symptomen van hypocalcemie tijdens de behandeling met alendroninezuur worden gecontroleerd.

Door de positieve effecten van alendroninezuur op de toename van het botmineraal kan er een afname van het serumcalcium en -fosfaat optreden, vooral bij patiënten die glucocorticoïden nemen en bij wie de calciumopname kan worden verminderd. Deze zijn meestal klein en asymptomatisch. Er zijn echter zeldzame meldingen van symptomatische hypocalcemie geweest, die af en toe ernstig waren en vaak voorkwamen bij patiënten met predisponerende aandoeningen (bijv. hypoparathyreoïdie, vitamine D-deficiëntie en calciummalabsorptie).

Bij patiënten die glucocorticoïden krijgen, is het bijzonder belangrijk om te zorgen voor voldoende calcium- en vitamine D-inname.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

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

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Als ze tegelijkertijd worden ingenomen, is het waarschijnlijk dat voedsel en dranken (inclusief mineraalwater), calciumsupplementen, maagzuurremmers en sommige orale geneesmiddelen de absorptie van alendroninezuur verstoren. Daarom moeten patiënten ten minste 30 minuten na inname van alendroninezuur wachten voordat ze een ander oraal geneesmiddel innemen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Er worden geen andere interacties met geneesmiddelen van klinisch belang verwacht. Een aantal patiënten in de klinische studies kregen oestrogeen (intravaginaal, transdermaal of oraal) terwijl ze alendroninezuur innamen. Er zijn geen negatieve ervaringen vastgesteld die kunnen worden toegeschreven aan het gelijktijdige gebruik ervan.

Aangezien het gebruik van NSAID gepaard gaat met maag- en darmirritatie, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik met alendroninezuur.

Hoewel er geen specifieke interactiestudies werden uitgevoerd, werd in klinische studies alendroninezuur tegelijkertijd gebruikt met een breed scala aan vaak voorgeschreven geneesmiddelen zonder dat er aanwijzingen waren voor klinische bijwerkingen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van alendroninezuur bij zwangere vrouwen. Studies bij dieren hebben aangetoond dat er sprake is van voortplantingstoxiciteit. Alendroninezuur dat tijdens de zwangerschap aan ratten werd gegeven, veroorzaakte dystocie in verband met hypocalcemie (zie rubriek 5.3).

Alendroninezuur mag niet worden gegeven tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of er alendroninezuur wordt uitgescheiden in de menselijke moedermelk. Gezien de indicatie moet alendroninezuur niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Bisfosfonaten worden opgenomen in de botmatrix van waaruit ze over een periode van jaren geleidelijk vrijkomen. De hoeveelheid bisfosfonaat die in volwassen bot wordt opgenomen, en daarmee de hoeveelheid die in de systemische circulatie terug kan worden afgegeven, hangt direct samen met de dosis en de duur van gebruik van bisfosfonaten (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens over risico's voor de foetus bij mensen. Er bestaat echter een theoretisch risico op foetale schade, voornamelijk aan het skelet, als een vrouw zwanger wordt na het afronden van een cursus bisfosfonaattherapie. De impact van variabelen zoals tijd tussen stopzetting van behandeling met bisfosfonaten en de bevruchting, het gebruikte bisfosfonaat, en de route van toediening (intraveneus versus oraal) op het risico is niet onderzocht.

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

Alendroninezuur heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken. Bepaalde bijwerkingen die zijn gemeld met alendroninezuur kunnen echter van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen van sommige patiënten om machines te gebruiken. Individuele reacties op alendroninezuur kunnen variëren (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

In een eenjarige studie bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose waren de algemene veiligheidsprofielen van alendroninezuur eenmaal per week 70 mg (n=519) en alendroninezuur 10 mg/dag (n=370) vergelijkbaar.

In twee driejarige studies met een vrijwel identiek ontwerp waren bij postmenopauzale vrouwen (alendroninezuur 10 mg: n=196, placebo: n=397) de algemene veiligheidsprofielen van alendroninezuur 10 mg/dag en placebo vergelijkbaar.

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

	Studie van één jaar		Studies van drie jaar	
	Alendronaat eenmaal per week 70 mg (n=519) %	Alendronaat 10 mg/dag (n=370) %	Alendronaat 10 mg/dag (n=196) %	Placebo (n=397) %
<i>Gastro-intestinaal</i>				
Buikpijn	3,7	3,0	6,6	4,8
Dyspepsie	2,7	2,2	3,6	3,5
Zure oprispingen	1,9	2,4	2,0	4,3
Nausea	1,9	2,4	3,6	4,0
Opgezet abdomen	1,0	1,4	1,0	0,8
Constipatie	0,8	1,6	3,1	1,8
Diarree	0,6	0,5	3,1	1,8
Dysfagie	0,4	0,5	1,0	0,0
Flatulentie	0,4	1,6	2,6	0,5
Gastritis	0,2	1,1	0,5	1,3
Maagulcus	0,0	1,1	0,0	0,0
Slok darmulcus	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Musculoskeletaal</i>				
Musculoskeletale pijn (bot, spieren of gewrichten)	2,9	3,2	4,1	2,5
Spierkrampen	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Neurologisch</i>				
Hoofdpijn	0,4	0,3	2,6	1,5

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

Frequenties worden 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 ($< 1/10.000$ inclusief geïsoleerde gevallen)

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Termijn van bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	overgevoelighedsreacties, zoals urticaria en angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zelden	symptomatische hypocalcemie, doorgaans in samenhang met een predisponerende aandoening [§]
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	hoofdpijn, duizeligheid [†]
	Soms	dysgeusie [†]
Oogaandoeningen	Soms	oogontsteking (uveïtis, scleritis, episcleritis)
Oor- en evenwichtsorgaan stoornissen	Vaak	vertigo [†]
	Zeer zelden	osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse)
Maag- en darmstoornissen	Vaak	buikpijn, dyspepsie, constipatie, diarree, flatulentie, slokdarmulcus*, dysfagie*, opgezwollen buik, zure oprispingen
	Soms	misselijkheid, braken, gastritis, oesofagitis*, slokdarm-erosies*, melena [†]
	Zelden	slokdarm vernauwing*, oropharyngeale ulceratie*, bovenste gastro-intestinale PUB's (perforatie, zweren, bloedingen) [§]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	alopecia [†] , pruritus [†]
	Soms	huiduitslag, erytheem
	Zelden	huiduitslag met lichtgevoeligheid, ernstige huidreacties waaronder het Stevens-Johnson-syndroom en giftige epidermale necrolyse [‡]
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Zeer vaak	musculoskeletale pijn (bot-, spier- of gewrichts-) pijn die soms ernstig is ^{†§}
	Vaak	gewrichtszwelling [†]
	Zelden	osteonecrose van de kaak ^{‡§} ; atypische subtrochanterische en femurschaftfracturen (bisfosfonaatklasse bijwerking) [⊥]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	asthenie [†] , perifeer oedeem [†]
	Soms	voorbijgaande symptomen zoals in een acute-fase reactie (myalgie, malaise en zelden, koorts), meestal in associatie met het starten van de behandeling [†]

[§] Zie rubriek 4.4
[†] Frequentie in klinische onderzoeken was vergelijkbaar in de groep die het geneesmiddel kreeg en in de groep met placebo. Zie rubrieken 4.2 en 4.4
[‡] Deze bijwerking werd vastgesteld via postmarketingcontrole. De frequentie van zelden werd bepaald op basis van relevante klinische studies.
[⊥] Vastgesteld tijdens de postmarketingervaring.

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

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.

Behandeling

Er is geen specifieke informatie voorhanden met betrekking tot overdosering van alendroninezuur. Melk of zuurremmende middelen dienen te worden gegeven om alendroninezuur 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 met effecten op botstructuur en mineralisatie, bisfosfonaten ATC-code: M05B A04

Werkingsmechanisme

De actieve stof van Alendroninezuur Intas, alendroninezuurnatrium, is een bisfosfonaat dat osteoclastische botresorptie remt zonder direct effect op de botvorming. Preklinische studies hebben aangetoond dat de lokalisatie van alendroninezuur bij voorkeur plaatsvindt op plaatsen met actieve resorptie. De activiteit van de osteoclasten wordt geremd, maar de mobilisering of aanhechting van osteoclasten wordt niet beïnvloed. Het bot dat gevormd wordt tijdens de behandeling met alendroninezuur is van normale kwaliteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Behandeling van postmenopauzale osteoporose

Osteoporose wordt gedefinieerd als BMD van de wervelkolom of heup 2,5 SD onder de gemiddelde waarde van een normale jonge populatie of als een eerdere kwetsbaarheidsfractuur, ongeacht de BMD.

De therapeutische equivalentie van Alendronaat 70 mg eenmaal per week (n=519) en alendroninezuur 10 mg per dag (n=370) werd aangetoond in een eenjarige multicentrische studie van postmenopauzale vrouwen met osteoporose. De gemiddelde toename ten opzichte van de basislijn in de lumbale wervelkolom BMD op een jaar was 5,1% (95% BI: 4,8, 5,4%) in de groep van 70 mg eenmaal per week en 5,4% (95% BI: 5,0, 5,8%) in de groep van 10 mg per dag. De gemiddelde BMD-verhoging was 2,3% en 2,9% bij de femurnek en 2,9% en 3,1% bij de totale heup in de 70 mg eenmaal per week en 10 mg per dag. De twee behandelingsgroepen waren ook vergelijkbaar met betrekking tot BMD-verhogingen op andere skeletplaatsen.

De effecten van alendroninezuur 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 eerste onderzoeken naar de werkzaamheid nam de gemiddelde botmineraaldichtheid (BMD) toe met alendroninezuur 10 mg/dag ten opzichte van placebo op drie jaar tijd en bedroeg respectievelijk 8,8%, 5,9% en 7,8% bij de wervelkolom, de femurnek en de trochanter. De totale lichaam BMD nam ook significant toe. Er was een vermindering van 48% (alendroninezuur 3,2% vs. placebo 6,2%) in het aandeel van de met alendroninezuur behandelde patiënten die een of meer wervelfracturen hadden ten opzichte van de patiënten die met placebo werden behandeld. In de twee jaar durende verlenging van deze studies is BMD aan de wervelkolom en de trochanter verder toegenomen en is BMD aan de femurnek en het totale lichaam gehandhaafd.

FIT bestond uit twee placebogecontroleerde studies waarbij dagelijks alendroninezuur werd gebruikt (5 mg per dag gedurende twee jaar en 10 mg per dag gedurende één of twee extra jaren):

- FIT 1: Een driejarige studie van 2.027 patiënten die ten minste één basislijn wervelfractuur (compressie) hadden. In deze studie verminderde alendroninezuur dagelijks de incidentie van ≥ 1 nieuwe wervelfractuur met 47% (alendroninezuur 7,9% vs. placebo 15,0%). Daarnaast werd een statistisch significante reductie gevonden in de incidentie van heupfracturen (1,1% vs. 2,2%, een reductie van 51%).
- FIT 2: Een vier jaar durende studie van 4.432 patiënten met een lage botmassa, maar zonder een baseline wervelfractuur. In deze studie werd een significant verschil waargenomen in de analyse van de subgroep van vrouwen met osteoporose (37% van de wereldbevolking die voldoen aan de bovenstaande definitie van osteoporose) in de incidentie van heupfracturen (alendroninezuur 1,0% vs. placebo 2,2%, een reductie van 56%) en in de incidentie van ≤ 1 wervelfractuur (2,9% vs. 5,8%, een reductie van 50%).

Laboratoriumwaarden

In klinische studies werden asymptomatische, milde en voorbijgaande dalingen van serumcalcium en -fosfaat waargenomen bij respectievelijk ongeveer 18 en 10% van de patiënten die alendroninezuur 10 mg/dag innamen, tegenover ongeveer 12 en 3% van de patiënten die een placebo innamen. De incidentie van afnames in serumcalcium tot $< 8,0$ mg/dl (2,0 mmol/l) en serumfosfaat tot $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) waren echter vergelijkbaar in beide behandelingsgroepen.

Pediatrische populatie:

Natriumalendroninezuur is onderzocht bij een klein aantal patiënten met osteogenesis imperfecta onder de leeftijd van 18 jaar. De resultaten zijn onvoldoende om het gebruik van natriumalendronaat bij pediatriese patiënten met osteogenesis imperfecta te ondersteunen.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Ten opzichte van een intraveneuze referentiedosis was de orale gemiddelde biologische beschikbaarheid van alendroninezuur bij vrouwen 0,64% voor doses variërend van 5 tot 70 mg bij toediening na een nachtvast en twee uur voor een gestandaardiseerd ontbijt. Biobeschikbaarheid nam af naar een geschatte 0,46 % en 0,39 %, toen alendroninezuur een uur of half uur vóór een standaardontbijt werd gegeven. In onderzoeken naar osteoporose was alendroninezuur effectief wanneer het ten minste 30 minuten voor de eerste maaltijd of drinken van de dag werd toegediend.

Biobeschikbaarheid was verwaarloosbaar ongeacht of alendronaat samen of tot twee uur na een standaardontbijt werd gegeven. Gelijktijdige toediening van alendroninezuur met koffie of fruitsap verminderde de biobeschikbaarheid met ca. 60%.

Bij gezonde personen resulteerde orale prednisolon (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 de werkzame stof 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 alendroninezuur bij dieren of mensen wordt gemetaboliseerd.

Eliminatie

Na een enkele intraveneuze dosis [¹⁴C] alendronaat, werd ca. 50% van de radioactiviteit uitgescheiden in de urine binnen 72 uur en weinig of geen radioactiviteit werd teruggevonden in de feces. Na een enkele intraveneuze dosis van 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 alendroninezuur door het skelet weergeeft. Alendroninezuur wordt niet uitgescheiden via de zure of basische transportsystemen van de nier bij ratten, en er wordt dus niet verwacht dat het de uitscheiding van andere geneesmiddelen door die systemen bij de mens zal verstoren.

Nierinsufficiëntie

Preklinische studies tonen aan dat het geneesmiddel dat niet in het bot wordt afgezet, snel wordt uitgescheiden via de urine. Er zijn geen aanwijzingen gevonden voor verzadiging van de botopname na een chronische dosering met cumulatieve intraveneuze doses tot 35 mg/kg bij dieren. Hoewel er geen klinische informatie beschikbaar is, is het waarschijnlijk dat, net als bij dieren, de eliminatie van alendroninezuur via de nieren zal dalen bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Daarom kan bij patiënten met nierinsufficiëntie een iets grotere accumulatie van alendroninezuur in het bot worden verwacht (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens onthullen geen bijzonder gevaar voor de mens op basis van conventionele onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde toediening, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Studies bij ratten hebben aangetoond dat de behandeling met alendroninezuur tijdens de zwangerschap in verband werd gebracht met moeilijk vorderende bevalling van moederdieren, wat verband hield met hypocalcemie. In studies lieten ratten met hoge doses een verhoogde incidentie van onvolledige foetale ossificatie zien. De relevantie voor de mens is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE BIJZONDERHEDEN

6.1 Lijst van hulpstoffen

Cellulose microkristallijn
(E460)
Watervrije
lactose
Natriumcroscar
mellose
Magnesiumstea

raat

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

OPA-Al-PVC/Al blisterverpakkingen in doosjes met 4, 8, 12, 24 of 40 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor verwijdering en andere handelingen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Intas Third Party Sales 2005, S.L.
Edificio World Trade Center
Calle Moll de Barcelona S/N 08039
Barcelona (Catalonië)
Spanje

8. VERGUNNINGSNUMMER VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 125272

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 februari 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST