

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FOSAMAX 10 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg alendroninezuur (als natriumtrihydraat).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet bevat 103,95 mg watervrije lactose (als watervrije lactose).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Ovale, witte tot gebroken witte tabletten, met aan de ene zijde de code '936' en glad aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van postmenopauzale osteoporose. Alendroninezuur vermindert het risico van vertebrale en heupfracturen.
- Behandeling van osteoporose bij mannen met verhoogd risico op fracturen. Een vermindering van het optreden van vertebrale fracturen is aangetoond, maar geen vermindering van niet-vertebrale fracturen.
- Behandeling en profylaxe van door glucocorticoïden geïnduceerde osteoporose.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen

De aanbevolen dosering is 10 mg per dag.

Behandeling van osteoporose bij mannen

De aanbevolen dosering is 10 mg per dag.

Behandeling en profylaxe van door glucocorticoïden geïnduceerde osteoporose

De aanbevolen dosering is 10 mg per dag.

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 FOSAMAX voor de individuele patiënt, met name na 5 jaar gebruik of langer.

Ouderen

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

Nierfunctiestoornis

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

Leverfunctiestoornis

Op grond van de bekende farmacokinetische gegevens van alendronaat hoeft bij patiënten met een leverfunctiestoornis de dosering niet te worden aangepast.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van FOSAMAX 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:

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

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

- mag FOSAMAX alleen direct na het opstaan worden ingenomen met een vol glas water (niet minder dan 200 ml).
- moet FOSAMAX altijd in zijn geheel worden doorgeslikt. Patiënten dienen niet op de tablet te kauwen, deze fijn te maken of de tablet in hun mond op te laten lossen vanwege de kans op orofaryngeale ulceratie.
- mogen patiënten tot 30 minuten na het innemen van FOSAMAX en totdat zij gegeten hebben niet gaan liggen.
- mag FOSAMAX niet voor het slapen gaan of 's ochtends voor het opstaan worden ingenomen.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

- Afwijkingen aan de oesofagus en andere factoren die de lediging van de oesofagus kunnen vertragen, zoals strictuur of achalasia.
- Niet ten minste 30 minuten rechtop kunnen staan of zitten.
- Hypocalciëmie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

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

Hoewel er in grootschalig klinisch onderzoek geen verhoogd risico is geconstateerd, zijn er sinds de introductie van het geneesmiddel enkele meldingen geweest van ulcera ventriculi en ulcera duodeni, in sommige gevallen ernstig en met complicaties.

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, corticosteroïden, 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 de therapie met een bisfosfonaat osteonecrose van de kaak krijgen, kan tandheelkundige chirurgie de aandoening verergeren. Voor patiënten die een tandheelkundige ingreep moeten ondergaan zijn er geen gegevens waaruit blijkt of stopzetting van behandeling met een bisfosfonaat het risico op osteonecrose van de kaak vermindert. De behandelende arts moet zich bij de behandeling van elke patiënt door zijn klinisch oordeel laten leiden op basis van de individuele voor- en nadelen voor de patiënt.

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 en uitscheiding en chronische oorinfecties optreden.

Musculoskeletale pijn

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

Atypische femurfracturen

Bij behandeling met bisfosfonaten zijn atypische subtrochantere en femurschachtfracturen gemeld, met name bij patiënten die langdurig wegens osteoporose behandeld worden. Deze transversale of korte schuine fracturen kunnen langs het hele femur optreden vanaf direct onder de trochanter minor tot vlak boven de supracondylaire rand. Deze fracturen treden op na minimaal of geen trauma. Sommige patiënten ervaren pijn in de dij of lies, weken tot maanden voor het optreden van een volledige femorale fractuur, vaak samen met kenmerken van stressfracturen bij beeldvormend onderzoek. De fracturen zijn in veel gevallen bilateraal. Daarom moet het contralaterale femur worden onderzocht bij patiënten die met bisfosfonaten worden behandeld en een femurschachtfractuur hebben opgelopen. Ook is slechte genezing van deze fracturen gemeld. Op basis van een individuele inschatting van de voor- en nadelen moet worden overwogen om de bisfosfonaattherapie te staken bij patiënten met verdenking op een atypische femurfractuur tot er een beoordeling is gemaakt van de patiënt.

Patiënten moeten het advies krijgen om tijdens behandeling met bisfosfonaten elke pijn in de dij, heup of lies te melden. Elke patiënt die zich met zulke symptomen aandient, moet worden onderzocht op een onvolledige femurfractuur.

Huidreacties

Tijdens postmarketing gebruik zijn zelden ernstige huidreacties, waaronder Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse gemeld.

Nierfunctiestoornis

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

Bot- en mineraalmetabolisme

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

Hypocalciëmie moet worden gecorrigeerd vóór behandeling 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. Bij patiënten met deze aandoeningen moeten het serumcalcium en verschijnselen van hypocalciëmie gecontroleerd worden gedurende behandeling met FOSAMAX.

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

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

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer voedsel en drank (ook mineraalwater), calciumsupplementen, antacida en sommige geneesmiddelen voor oraal gebruik tegelijkertijd worden ingenomen kunnen deze de absorptie van alendronaat beïnvloeden. Daarom moeten patiënten na inname van alendronaat minstens een half uur wachten voordat zij een ander geneesmiddel innemen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

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

Omdat gebruik van NSAID's gepaard gaat met gastro-intestinale irritatie, moet bij gelijktijdig gebruik met alendronaat voorzichtigheid worden betracht.

Hoewel er geen specifieke interactiestudies zijn uitgevoerd, werd in klinisch onderzoek alendronaat gelijktijdig gebruikt met een breed scala aan veel voorgeschreven geneesmiddelen 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).

FOSAMAX mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

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

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

FOSAMAX heeft geen of een verwaarloosbare 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 FOSAMAX 70 mg/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 beslist met het geneesmiddel samen te hangen, worden hieronder getoond als zij in een van de behandelingsgroepen in de eenjarige studie optraden bij $\geq 1\%$, 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:

	Eenjarige studie		Driejarige studies	
	FOSAMAX 70 mg/week (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 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
Winderigheid	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>Musculoskeletaal</i>				
Musculoskeletale (bot, spier of gewricht) pijn	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

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 (> 1/10), Vaak (\geq 1/100, < 1/10), Soms (\geq 1/1000, < 1/100), Zelden (\geq 1/10.000, < 1/1000), Zeer zelden (< 1/10.000 inclusief incidentele gevallen)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Zelden	overgevoelighedsreacties waaronder urticaria en angio-oedeem
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Zelden	symptomatische hypocalciëmie, vaak in samenhang met predisponerende aandoeningen [§]
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Vaak	hoofdpijn, duizeligheid [†]
	Soms	dysgeusie [†]
<i>Oogaandoeningen</i>	Soms	oogontsteking (uveïtis, scleritis of episcleritis)

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	vertigo [†]
	Zeer zelden	osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse)
Maag-darmstelselaandoeningen	Vaak	buikpijn, dyspepsie, constipatie, diarree, winderigheid, oesofagusulcus*, dysfagie*, opgezette buik, zure reflux
	Soms	misselijkheid, braken, gastritis, oesofagitis*, oesofageale erosies*, melena [†]
	Zelden	oesofagusstrictuur*, orofaryngeale ulceratie*, bovenste-GI-PUBs (perforaties, ulcera, bloedingen) [§]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	alopecia [†] , pruritus [†]
	Soms	uitslag, erytheem
	Zelden	uitslag met lichtgevoeligheid, ernstige huidreacties waaronder Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse [‡]
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	musculoskeletale (bot, spier of gewricht) pijn die soms ernstig kan zijn ^{†§}
	Vaak	gewrichtszwelling [†]
	Zelden	osteonecrose van de kaak ^{‡§} , atypische subtrochantere en femurschachtfracturen (bijwerking van bisfosfonaatklasse)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	asthenie [†] , perifeer oedeem [†]
	Soms	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 in de geneesmiddel- en placebogroep

*Zie rubrieken 4.2 en 4.4

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

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 aan 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 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: bisfosfonaat, voor de behandeling van botziekten.
ATC-code: M05B A04.

Werkingsmechanisme

Alendronaat is een bisfosfonaat. Bij dieronderzoek concentreert alendronaat zich bij voorkeur in gebieden waar botafbraak plaatsvindt, met name onder osteoclasten; daar remt het de door de osteoclasten veroorzaakte botafbraak zonder een direct effect op de botvorming. In niet-klinisch onderzoek wordt alendronaat in de resorptiezones door de osteoclasten opgenomen, waar het een reversibele remming van de door deze cellen veroorzaakte botafbraak geeft. Omdat er een sterk verband bestaat tussen botvorming en botafbraak, neemt ook de botvorming af, maar in mindere mate dan de afbraak, waardoor de botmassa toeneemt. Gedurende blootstelling aan alendronaat wordt er normaal bot gevormd dat alendronaat in de matrix opneemt, waar het farmacologisch onwerkzaam is. Alendronaat moet daarom chronisch worden toegediend om de osteoclasten in nieuwe resorptiezones te remmen.

De laagste dosis alendronaat die bij ratten de botmineralisatie verstoort (met osteomalacie als gevolg) was 6000 keer de dosis die nodig was om de afbraak te remmen. Het is zeer onwaarschijnlijk dat alendronaat bij therapeutische doses osteomalacie induceert.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Osteoporose bij postmenopauzale vrouwen

Osteoporose wordt gekenmerkt door een lage botmassa en als gevolg daarvan een toegenomen kans op fracturen, meestal van wervels, heup of pols. Zij komt bij zowel mannen als vrouwen voor. Bij vrouwen voornamelijk na de menopauze, wanneer het botmetabolisme toeneemt en de snelheid van de botafbraak hoger is dan die van de botvorming, waardoor botverlies optreedt. Langdurige behandeling van osteoporose met alendronaat 10 mg per dag (tot 5 jaar lang) verlaagt de uitscheiding van indicatoren van de botafbraak deoxyypyridinoline en crosslinked N-telopeptiden van type-I-collageen in de urine met ongeveer 50 respectievelijk 70 % naar niveaus welke gezien worden bij gezonde premenopauzale vrouwen. Bij patiënten in osteoporosepreventiestudies die alendronaat 5 mg per dag kregen, werden soortgelijke verlagingen gezien. De afname in de snelheid van de botafbraak, die door deze meting was aangetoond, was al na een maand manifest en bereikte na drie maanden een plateau, dat gedurende de gehele duur van de behandeling met FOSAMAX werd gehandhaafd. In onderzoeken naar de behandeling van osteoporose met alendronaat 10 mg per dag werden de indicatoren van de botvorming, osteocalcine en botspecifieke alkalische fosfatase met ongeveer 50 % en totaal serumalkalische fosfatase met ongeveer 25 à 30 % verlaagd; deze bereiken na 6 tot 12 maanden een plateau. In onderzoek naar de preventie van osteoporose verlaagde alendronaat 5 mg per dag het osteocalcine en het totale alkalische fosfatase in het serum met ongeveer 40 respectievelijk 15 %.

Behandeling

Effect op botmineraaldichtheid

Bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose die dagelijks 10 mg alendronaat krijgen, is de gemiddelde toename in de botmineraaldichtheid (BMD) van lumbale wervelkolom, femurhals en trochanter na drie jaar behandelen respectievelijk 8,8 %, 5,9 % en 7,8 % in vergelijking met placebo.

Deze toename is in vergelijking met zowel de uitgangswaarden als placebo voor elk meetpunt significant. Ook neemt de BMD van het lichaam als geheel significant toe, wat erop wijst dat de toename in botmassa van de wervelkolom en de heup niet optreden ten koste van andere

skeletdelen. De toename in BMD is al na drie maanden manifest en houdt gedurende de gehele behandelingsperiode van drie jaar aan. In de tweejarige extensie van deze onderzoeken werd bij behandeling met FOSAMAX 10 mg per dag een voortzetting van de toename in BMD van de lumbale wervelkolom en de trochanter gezien (absolute additionele toename tussen de jaren drie en vijf: lumbale wervelkolom 0,94 %; trochanter 0,88 %). De BMD van de femurhals, onderarm en lichaam als geheel bleef gelijk. Alendronaat keert dus de progressie van osteoporose om.

FOSAMAX is bij oudere patiënten (≥ 65 jaar) even effectief als bij jongere patiënten (< 65 jaar).

Na stopzetting van de therapie met alendronaat keerde het botmetabolisme geleidelijk terug naar het niveau van voor de behandeling en de BMD nam niet langer toe; versneld botverlies werd echter niet waargenomen. Uit deze gegevens blijkt dat chronische dagelijkse toediening van alendronaat nodig is om een progressieve toename (zoals gezien in klinisch onderzoek gedurende 3 jaar) in de botmassa te krijgen.

Effect op fractuurincidentie

Analyse van de samengevoegde gegevens voor verschillende doseringen in de bovengenoemde drie-jaarstudies van postmenopauzale vrouwen met osteoporose geeft een statistisch significante en klinisch betekenisvolle reductie van 48 % te zien in het aantal met alendronaat behandelde patiënten dat één of meer wervelfracturen had (3,2 %) vergeleken met hen die behandeld werden met placebo (6,2 %). Van de patiënten die een wervelfractuur kregen, ondervonden degenen die behandeld werden met alendronaat minder lengteverlies (5,9 mm vs. 23,3 mm) omdat het aantal en de ernst van de fracturen minder werd.

Daarnaast geeft analyse van de samengevoegde gegevens voor doseringen van $\geq 2,5$ mg uit vijf studies van twee of drie jaar een reductie van 29 % in de incidentie van niet-wervelfracturen te zien (alendronaat 9,0 % vs. placebo 12,6 %).

The Fracture Intervention Trial (FIT) omvatte twee placebo-gecontroleerde studies: een driejarig onderzoek bij 2027 patiënten met minstens één wervel(compressie)fractuur bij aanvang en een vierjarig onderzoek bij 4432 patiënten met een lage botmassa maar zonder een wervelfractuur bij aanvang. Van deze 4432 patiënten had 37 % osteoporose, gedefinieerd als een BMD van de femurhals van minstens 2,5 standaarddeviaties onder het gemiddelde voor jonge volwassen vrouwen.

Het driejarig onderzoek gaf een statistisch significante vermindering te zien in de incidentie van ≥ 1 nieuwe wervelfractuur (FOSAMAX 7,9 % vs. placebo 15,0 %; een vermindering van 47 %). Daarnaast werd een statistisch significante vermindering gevonden van de incidentie van heupfracturen (1,1 % vs. 2,2 %; een vermindering van 51 %).

In het vierjarig onderzoek gaf een analyse van de subgroep osteoporotische vrouwen (T-score femurhals $\leq -2,5$ bij aanvang) een statistisch significante vermindering te zien van de incidentie van heupfracturen (FOSAMAX 1,0 % vs. placebo 2,2 %; een vermindering van 56 %) en de incidentie van ≥ 1 wervelfractuur (2,9 % vs. 5,8 %; een vermindering van 50 %).

Bothistologie

Uit histologisch onderzoek van het bot bij postmenopauzale patiënten met osteoporose blijkt dat het bot dat gedurende therapie met alendronaat gevormd wordt, van normale kwaliteit is.

Behandeling van osteoporose bij mannen

Hoewel osteoporose bij mannen minder vaak voorkomt dan bij postmenopauzale vrouwen, treedt een aanzienlijk deel van de osteoporotische fracturen bij mannen op. De prevalentie van werveldeformiteiten blijkt bij mannen en vrouwen ongeveer gelijk te zijn. Twee jaar behandeling van osteoporotische mannen met FOSAMAX 10 mg/dag verminderde de uitscheiding in de urine van cross-linked N-telopeptiden van collageen type I met ongeveer 60 % en van botspecifieke alkalische fosfatase met ongeveer 40 %.

De werkzaamheid van FOSAMAX 10 mg/dag bij mannen (leeftijd 31-87 jaar; gemiddeld 63) met osteoporose is in een tweejarig onderzoek aangetoond. Na twee jaar was de gemiddelde BMD-verhoging t.o.v. placebo bij mannen die FOSAMAX 10 mg/dag kregen: lumbale wervelkolom 5,3 %; femurhals 2,6 %; trochanter 3,1 %; totale lichaam 1,6 % (alle $p \leq 0,001$). FOSAMAX was effectief ongeacht leeftijd, ras, gonadale functie, uitgangswaarde voor botmetabolisme of uitgangswaarde voor BMD. Net als in de veel grotere studies bij postmenopauzale vrouwen verminderde FOSAMAX 10 mg/dag (beoordeeld met kwantitatieve radiografie) bij deze mannen in vergelijking met placebo de incidentie van nieuwe wervelfracturen (0,8 % respectievelijk 7,1 %, $p=0,017$) en als gevolg daarvan ook het lengteverlies (-0,6 respectievelijk -2,4 mm, $p=0,022$).

Door glucocorticoiden veroorzaakte osteoporose

Langdurig gebruik van glucocorticoiden gaat vaak gepaard met het ontstaan van osteoporose en als gevolg daarvan fracturen (met name in de wervels, heup en ribben). Dit komt bij mannen en vrouwen van alle leeftijden voor. Patiënten met een verhoogd risico kunnen worden gedefinieerd als patiënten die 7,5 mg/dag prednison (of equivalent) of meer gebruiken gedurende minimaal drie maanden. Osteoporose treedt op als gevolg van een geremde botvorming en een verhoogde botresorptie waardoor er netto botverlies optreedt. Alendronaat vermindert de botresorptie zonder een directe remming van de botvorming.

In klinisch onderzoek dat één jaar duurde verminderden alendronaat 5 en 10 mg per dag de hoeveelheid N-telopeptide cross-links van collageen type 1 (een indicator van de botresorptie) met ongeveer 60 % en de botspecifieke alkalische fosfatase en totaal alkalische fosfatase in het serum (indicatoren van de botvorming) met ongeveer 25 tot 30 % respectievelijk 12 tot 15 %. Als gevolg van de geremde botresorptie gaven alendronaat 5 en 10 mg per dag een asymptomatische verlaging van het serumcalcium (ongeveer 1 %) en -fosfaat (ongeveer 2 tot 7 %).

De werkzaamheid van alendronaat 5 en 10 mg per dag bij mannen en vrouwen die glucocorticoiden gebruiken (minstens 7,5 mg per dag prednison of equivalent) is aangetoond in twee eenjarige studies die nagenoeg identiek waren opgezet. De patiënten ontvingen calcium- en vitamine D-suppletie. Na één jaar bleek uit de gecombineerde studieresultaten dat de gemiddelde toename in BMD bij patiënten die alendronaat 5 mg per dag kregen in vergelijking met placebo als volgt was: lumbale wervelkolom 2,41 %; femurhals 2,19 %; en trochanter 1,65 %. Deze toenames waren op elke plaats significant. De BMD in het lichaam als geheel bleef met alendronaat 5 mg per dag op hetzelfde niveau, waaruit blijkt dat de toename in botmassa in de wervelkolom en heup niet ten koste ging van andere skeletdelen. De toename in BMD met alendronaat 10 mg per dag kwam bij alle patiënten overeen met die bij alendronaat 5 mg per dag, behalve bij postmenopauzale vrouwen die niet met oestrogeen werden behandeld. Bij deze vrouwen was de toename (in vergelijking met placebo) met alendronaat 10 mg per dag groter dan met alendronaat 5 mg per dag in de lumbale wervelkolom (4,11 % vs 1,56 %) en trochanter (2,84 % vs. 1,67 %), maar niet op de andere plaatsen. Alendronaat was effectief ongeacht de dosering of gebruiksduur van de glucocorticoiden. Daarnaast was alendronaat effectief ongeacht leeftijd (< 65 vs. \geq 65 jaar), ras (blank vs. andere rassen), geslacht, BMD bij

aanvang, botmetabolisme bij aanvang en toepassing met verschillende andere veel gebruikte geneesmiddelen.

De 49 patiënten die alendronaat in een dosering tot 10 mg per dag hadden gekregen en bij wie na een jaar een biopet werd genomen vertoonden een normale bothistologie.

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 pediatrische patiënten met osteogenesis imperfecta te ondersteunen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biologische beschikbaarheid van alendronaat is 0,7 % voor doses die variëren van 5 tot 40 mg en die twee uur voor een standaardontbijt op de nuchtere maag worden toegediend. De orale biologische beschikbaarheid bij mannen (0,6 %) was ongeveer gelijk aan die bij vrouwen.

Toediening van alendronaat één uur of een half uur voor een standaardontbijt geeft een gelijke vermindering van de biologische beschikbaarheid (ongeveer 40 %). Onder deze omstandigheden wordt de totale biologische beschikbaarheid tot ongeveer 0,4 % gereduceerd.

In onderzoeken naar de behandeling van osteoporose was alendronaat effectief als het minstens 30 minuten voor het eerste eten of drinken van de dag werd toegediend.

Als alendronaat één of twee uur na een standaardontbijt wordt toegediend, is de biologische beschikbaarheid verwaarloosbaar. Gelijktijdige toediening van alendronaat met koffie of sinaasappelsap vermindert 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

Alendronaat komt na 1 mg/kg intraveneuze toediening bij ratten in de weke weefsels terecht maar wordt daarna snel herverdeeld naar het bot of in de urine uitgescheiden. Het gemiddelde steady-state-verdelingsvolume, exclusief bot, is bij mensen ten minste 28 liter. De plasmaconcentraties na therapeutische orale doses liggen beneden de detectiegrens (< 5 ng/ml). De eiwitbinding in het plasma is ongeveer 78 %.

Biotransformatie

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

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. De rest van de dosis wordt, naar men aanneemt, door het botweefsel geadsorbeerd. Na een eenmalige intraveneuze dosis van 10 mg is de renale klaring van alendronaat 71 ml/min.

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

Nierfunctiestoornis

Hoewel er geen klinische gegevens beschikbaar zijn, is het waarschijnlijk dat, net als bij dieren, de uitscheiding van alendronaat via de nieren bij patiënten met een gestoorde nierfunctie verminderd zal zijn. Daarom valt bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (zie rubriek 4.2) een iets grotere accumulatie van alendronaat in het bot te verwachten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Watervrije lactose
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat
Carnaubawas.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doosjes met 3 Alu/PVC of Alu/Alu doordrukstrips à 10 tabletten. EAV: doosjes met 10 Alu/PVC of Alu/Alu strips à 5 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem

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

RVG 18021

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 april 1996
Datum van laatste verlenging: 1 april 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.7 en 4.8: 16 november 2017.