

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alendroninezuur Mylan 70 mg, tabletten

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 70 mg alendroninezuur (als natriumalendronaat-trihydraat).

Hulpstof met bekend effect:

Elk tablet bevat 158,88 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Witte, biconvexe tablet van 9.5 mm in diameter met de inscriptie 'AD70' op de ene zijde en een 'G' op de andere zijde.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Alendroninezuur Mylan is geïndiceerd voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose. Het vermindert het risico van vertebrale- en heupfracturen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is één tablet 70 mg éénmaal per week. Patiënten moeten de instructie krijgen dat als zij een dosis Alendroninezuur Mylan vergeten, zij de ochtend nadat zij dit bemerkt hebben een 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 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 Mylan voor de individuele patiënt, met name na 5 jaar gebruik of langer.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

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

Nierfunctiestoornis

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

Paediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Alendroninezuur Mylan 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 paediatrische patiënten worden beschreven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

Voor een adequate absorptie van alendronaat:

Alendroninezuur Mylan 70 mg moet ten minste een half uur voor het eerste eten of drinken of de eerste geneesmiddelen van die dag worden ingenomen met leidingwater. 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 oesofagale irritaties/bijwerkingen te verminderen (zie rubriek 4.4):

- mag Alendroninezuur Mylan alleen direct na het opstaan worden ingenomen met een vol glas water (niet minder dan 200 ml);
- moet Alendroninezuur Mylan altijd in zijn geheel worden doorgeslikt. 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;
- mogen patiënten minstens 30 minuten na inname van Alendroninezuur Mylan en tot dat zij gegeten hebben niet gaan liggen;
- dient Alendroninezuur Mylan niet voor het slapen gaan of 's ochtends voor het opstaan ingenomen te worden.

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

Alendroninezuur bij een dosering van één maal per week 70 mg is niet onderzocht bij de behandeling van glucocorticoïden-geïnduceerde osteoporose.

4.3 Contra-indicaties

- Afwijkingen aan de oesofagus en andere factoren die de lediging van de oesofagus kunnen vertragen zoals strictuur of achalasia.
- Niet minstens 30 minuten rechtop kunnen staan of zitten.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Hypocalciëmie (zie ook rubriek 4.4).

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 op verergering van de onderliggende aandoening, moet voorzichtigheid worden betracht als alendronaat wordt gegeven aan patiënten met een actieve aandoening van het bovenste deel van het maagdarmkanaal, zoals dysfagie, aandoening van de oesofagus, gastritis, duodenitis, ulcera of met een recente voorgeschiedenis (in het afgelopen jaar) van gastro-intestinaal lijden 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, 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 te stoppen 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 (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 heel belangrijk dat de patiënt volledige toedieningsinstructies krijgt en die ook begrijpt (zie rubriek 4.2). Patiënten moeten geïnformeerd worden dat bij het niet opvolgen van deze instructies de kans op oesofageale problemen kan toenemen.

Hoewel er in grootschalig klinisch onderzoek geen verhoogd risico is geconstateerd, zijn er 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.

De volgende risicofactoren moeten worden overwogen bij de beoordeling van iemands risico op osteonecrose van de kaak:

- Potentie van het bisfosfonaat (hoogste voor zoledroninezuur), toedieningsweg (zie boven) en cumulatieve dosis
- Kanker, chemotherapie, bestraling, corticosteroiden, angiogeneseremmers, roken
- Voorgeschiedenis van gebitsaandoening, slechte mondhygiëne, periodontale aandoening, invasieve tandheelkundige ingrepen en slecht passende prothesen.

Bij patiënten met een slecht gebit moet vóór behandeling met orale bisfosfonaten een tandheelkundig onderzoek met passende preventieve tandheelkundige maatregelen worden overwogen.

Tijdens behandeling moeten invasieve tandheelkundige ingrepen bij deze patiënten zo mogelijk worden vermeden. Bij patiënten die tijdens therapie met een bisfosfonaat osteonecrose van de kaak krijgen, kan tandheelkundige chirurgie de aandoening verergeren. Voor patiënten die een tandheelkundige ingreep moeten ondergaan zijn er geen gegevens waaruit blijkt 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 de 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 steroiden 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, gewricht en/of spierpijn is gerapporteerd bij patiënten die bisfosfonaten gebruikten. Sinds de introductie van het geneesmiddel op de markt zijn deze symptomen zelden gezien en /of invaliderend geweest (zie rubriek 4.8). De tijd tot het ontstaan van de symptomen varieerde van één dag tot enkele maanden na begin van de behandeling. Bij de meeste patiënten verdwenen de symptomen 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 minimale trauma 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 zicht met zulke symptomen aandient, moet worden onderzocht op een onvolledige femurfractuur.

Nierfunctiestoornis

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

Bot- en mineraalmetabolisme

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

Hypocalciëmie moet eerst behandeld worden voordat therapie met alendronaat wordt ingesteld (zie rubriek 4.3). Ook andere aandoeningen die het mineraalmetabolisme beïnvloeden (zoals vitamine-D-deficiëntie en hypoparathyroïdie) 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 alendronaat gecontroleerd worden.

Omdat alendronaat het botmineraalgehalte verhoogt, kunnen verlagingen van het serumcalcium en -fosfaat optreden, vooral bij patiënten die glucocorticoïden gebruiken waardoor calciumabsorptie verlaagd kan zijn. Deze zijn gewoonlijk gering en asymptomatisch. Er is in zeldzame gevallen melding gemaakt van symptomatische hypocalciëmie, die in enkele gevallen ernstig was en meestal voorkwam bij patiënten met predisponerende aandoeningen (b.v. hypoparathyroïdie, vitamine-D-deficiëntie en calciummalabsorptie).

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

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactase-deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel 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 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 rubriek 5.2).

Andere klinisch belangrijke interacties 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 verricht, werd in klinisch onderzoek alendronaat gelijktijdig met een breed scala van veel voorgeschreven geneesmiddelen gebruikt zonder aanwijzingen voor klinisch ongunstige interacties.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Alendronaat mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. 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).

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

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

Bijwerkingen die door de onderzoekers werden geacht mogelijk, waarschijnlijk of beslist met het geneesmiddel samen te hangen worden hieronder getoond als zij in een van de behandelingsgroepen in de eenjarige studie vaker optraden dan in 1% van de gevallen, 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:

	Één-jaar durend onderzoek		Drie-jaar durend onderzoek	
	Natriumalendronaat eenmaal wekelijks 70 mg (n=519) %	Alendronaat 10 mg/dag (n=370) %	Alendronaat 10 mg/dag (n=196) %	Placebo (n=397) %
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</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
Opgezetten 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
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
Oesofagus ulcus	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</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>Zenuwstelselaandoeningen</i>				
Hoofdpijn	0,4	0,3	2,6	1,5

Tabel met bijwerkingen

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

Frequenties zijn gedefinieerd als: [Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($> 1/100$ tot $< 1/10$), Soms ($> 1/1000$ tot $< 1/100$), Zelden ($> 1/10.000$ tot $< 1/1000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$ inclusief incidentele gevallen)]

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen:	Zelden	overgevoelighedsreacties waaronder urticaria en angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen:	Zelden	symptomatische hypocalciëmie, vaak in samenhang met predisponerende aandoeningen [§]
Zenuwstelselaandoeningen:	Vaak	hoofdpijn, duizeligheid [†]
	Soms	dysgeusie [†]
Oogaandoeningen:	Soms	oogontsteking (uveïtis, scleritis of episcleritis)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	vertigo [†]
Maag- darmstelselaandoeningen:	Vaak	buikpijn, dyspepsie, constipatie,

		diarree, winderigheid, oesofagusulcus*, dysfagie*, opgezette buik, zure reflux
	Soms	misselijkheid, braken, gastritis, oesofagitis*, oesofageale erosies*, melaena†
	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 bindweefselaandoeningen:	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)
	Zeer zelden	Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaat-klasse)
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†
<p>§ Zie rubriek 4.4</p> <p>† Frequentie in klinisch onderzoek was gelijk aan die in de geneesmiddel- en placebogroep</p> <p>* Zie rubriek 4.2 en 4.4</p> <p>‡ Deze bijwerking werd geïdentificeerd via postmarketing surveillance. De frequentie zelden werd geschat op basis van relevante klinische onderzoeken.</p>		

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen

Een orale overdosis kan hypocalciëmie, hypofosfatemie en bijwerkingen op het bovenste deel van het maagdarmkanaal, zoals last van de maag, zuurbranden, oesofagitis, gastritis of een ulcus tot gevolg hebben.

Behandeling

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over de behandeling van een overdosering met alendronaat. Om alendronaat te binden 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: Geneesmiddelen die invloed hebben op de botstructuur en mineralisatie, bisfosfonaat, ATC-code: M05B A04

Werkingsmechanisme

Het werkzame bestanddeel van Alendroninezuur Mylan, natriumalendronaat trihydraat, 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 (Bone mineral density) van de wervelkolom of heup die 2,5 SD (standaard deviaties) 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=6.459).

In de initiële werkzaamheidstudies waren de gemiddelde verhogingen van de botmineraal-dichtheid (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 patiënten die 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 2.027 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 4.432 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%).

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 $< 8,0$ mg/dl (2 mmol/l) en het serumfosfaat naar $\leq 2,0$ mg/dl (0,65 mmol/l) waren echter voor beide behandelingsgroepen vergelijkbaar.

Paediatrie patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

In vergelijking met een intraveneuze referentiedosis was de gemiddelde biologische beschikbaarheid van alendronaat, toegediend twee uur vóór een standaardontbijt op de nuchtere maag, bij vrouwen 0,64% voor doses van 5 tot 70 mg. De biologische beschikbaarheid nam af naar een geschatte 0,46% en 0,39% als alendronaat een uur respectievelijk een half uur 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

Studies bij ratten toonden aan 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 uitgescheiden. Het gemiddelde steady-state-verdelingsvolume, exclusief bot, is bij mensen ten minste 28 l. 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 wordt gemetaboliseerd in dieren of in mensen.

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 wordt op zeker tien jaar geschat bij de mens, 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 beïnvloeden.

Nierfunctiestoornis

Uit preklinisch onderzoek blijkt dat het geneesmiddel dat niet in het bot wordt afgezet snel met de urine wordt uitgescheiden. Na chronische toediening van cumulatieve intraveneuze doses tot 35 mg/kg bij dieren waren er geen aanwijzingen voor verzadiging van de botopname. Hoewel er geen klinische gegevens beschikbaar zijn, is het waarschijnlijk dat, net als bij dieren, de uitscheiding van alendronaat via de nieren bij patiënten met een gestoorde nierfunctie verminderd zal zijn. Daarom valt bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (zie rubriek 4.2) een iets grotere accumulatie van alendronaat in het bot te verwachten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens uit conventionele onderzoeken naar farmacologische veiligheid, toxiciteit van herhaalde doses, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel, brachten geen specifieke gevaren voor mensen aan het licht. 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 hypocalciemie. Ratten die in onderzoek hoge doses kregen vertoonden een hogere incidentie van onvolledige foetale ossificatie. De relevantie voor mensen is onbekend.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose (E460)
Povidon (E1201)
Croscarmellose natrium (E468)
Magnesiumstearaat (E470b)

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

Verpakkingsmateriaal:

Witte polypropyleen tablettencontainer met witte polyethyleen dop met optioneel een polyethyleen vulmiddel van 4, 8, 12 of 100 tabletten.

Groene of heldere PVC/Al blisterverpakking van 4, 8 of 12 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ierland

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 30270

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 juni 2005

Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 30 september 2013

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2022