

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alendronate EG 70 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 135,51 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Lengte: 12,90 mm, breedte: 7,25 mm. Witte tot gebroken witte, ovale tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van postmenopauzale osteoporose.

Alendronaat vermindert het risico op vertebrale en heupfracturen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Duur van de behandeling

De optimale duur van de behandeling van osteoporose met een bisfosfonaat is niet vastgesteld. De noodzaak van voortgezette behandeling moet periodiek geëvalueerd worden op basis van de voordelen en potentiële risico's van alendroninezuur voor de individuele patiënt, vooral na 5 jaar gebruik of langer.

Patiënten dienen calcium- en vitamine D-supplementen te krijgen wanneer de inname via de voeding onvoldoende is (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Ouderen

In klinisch onderzoek werd geen leeftijdsgerelateerd verschil in het werkings- of veiligheidsprofiel van alendronaat gevonden. Daarom is het niet nodig de dosis voor oudere patiënten aan te passen.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van meer dan 35 ml/min hoeft de dosering niet te worden aangepast. Alendronaat wordt niet aanbevolen voor patiënten met een verminderde nierfunctie wanneer de glomerulaire filtratiesnelheid minder dan 35 ml/min is, daar hier geen ervaring mee is.

Leverinsufficiëntie

De dosering hoeft niet te worden aangepast.

Pediatrische patiënten

Natriumalendronaat is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar wegens het gebrek aan voldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid bij aandoeningen die geassocieerd worden met pediatrische osteoporose (zie ook rubriek 5.1).

Alendronate EG 70 mg tabletten werd niet onderzocht in de behandeling van door glucocorticoïden geïnduceerde osteoporose.

Wijze van toediening

Enkel voor oraal gebruik.

Om voldoende absorptie van alendronaat te verkrijgen:

De Alendronate EG 70mg-tabletten moeten minstens een half uur voor het eerste eten of de eerste drank of andere geneesmiddelen van de dag met uitsluitend leidingwater worden ingenomen. Andere dranken (ook mineraalwater), voedsel en bepaalde geneesmiddelen zullen de absorptie van alendronaat waarschijnlijk 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):

- De Alendronate EG 70mg-tabletten moeten direct na het opstaan met een vol glas water worden ingenomen (niet minder dan 200 ml).
- De Alendronate EG-tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt. Patiënten mogen de tablet niet pletten of kauwen of de tablet in de mond laten smelten wegens het risico op orofaryngeale ulceratie.
- Patiënten mogen niet gaan liggen tot na het eerste voedsel van de dag, die minimaal 30 minuten na inname van de tablet genuttigd moet zijn.
- Patiënten mogen niet gaan liggen gedurende ten minste 30 minuten na inname van Alendronate EG 70 mg tabletten.
- De Alendronate EG 70mg-tabletten mogen niet voor het slapengaan of 's ochtends voor het opstaan ingenomen worden.

4.3 Contra-indicaties

- Afwijkingen aan de oesofagus en andere factoren die de lediging van de oesofagus vertragen zoals strictuur of achalasie.
- Niet in staat zijn minstens 30 minuten rechtop te zitten of staan.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere bisfosfonaten 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

Alendronaat kan plaatselijke irritatie aan de mucosa van het bovenste deel van het maagdarmkanaal veroorzaken. Omdat het risico bestaat dat de onderliggende aandoening verslechtert, dient men voorzichtig te zijn wanneer alendronaat wordt gegeven aan patiënten met actieve problemen van het bovenste deel van het maagdarmkanaal, zoals dysfagie, oesofagusaandoeningen, gastritis, duodenitis, ulcera, of met een recente (gedurende het laatste jaar) geschiedenis van majeure gastro-intestinale aandoeningen, zoals peptische maagzweren, actieve gastro-intestinale bloedingen of operaties van het bovenste deel van het maagdarmkanaal met uitzondering van pyloroplastie (zie rubriek 4.3). Bij

patiënten met gekende barrettoesofagus dienen voorschrijvers de voordelen en potentiële risico's van alendronaat af te wegen op basis van de individuele patiënt.

Oesofagale reacties (in sommige gevallen ernstig en leidend tot ziekenhuisopname), zoals oesofagitis, oesofagusulcera of oesofaguserosies, in zeldzame gevallen gevolgd door oesofagusstrictuur, werden gemeld bij patiënten die alendronaat toegediend kregen. Daarom moeten artsen alert zijn voor alle tekenen of symptomen die wijzen op een mogelijke reactie van de oesofagus. Patiënten moeten de instructie krijgen op te houden met het gebruik van alendronaat en zich onder medische behandeling te stellen als zij symptomen van oesofageale irritatie ontwikkelen zoals dysfagie, pijn bij het slikken, retrosternale pijn of nieuw/verslechterd maagzuur.

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

Hoewel er in grootschalig klinisch onderzoek geen verhoogd risico werd geconstateerd, werden er zeldzame (post-marketing) gevallen van maag- en darmzweren gemeld, in sommige gevallen ernstig en met complicaties. Een causaal verband kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.8).

Osteonecrose van de kaak

Osteonecrose van de kaak, doorgaans geassocieerd met tandextractie en/of lokale infectie (inclusief osteomyelitis), werd gemeld bij kankerpatiënten die een behandeling kregen waarbij eveneens bisfosfonaten, voornamelijk intraveneus, toegediend werden. Vele van deze patiënten kregen ook chemotherapie en corticosteroïden. Osteonecrose van de kaak werd ook gemeld bij patiënten met osteoporose die behandeld werden met orale bisfosfonaten.

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
- een voorgeschiedenis van gebitsaandoening, slechte mondhygiëne, periodontale aandoening, invasieve tandheelkundige ingrepen en slecht passende prothesen.

Alvorens een behandeling met orale bisfosfonaten te starten bij patiënten met een slecht gebit moet een tandonderzoek met geschikte preventieve tandheelkunde overwogen worden.

Indien mogelijk moeten deze patiënten invasieve tandheelkundige ingrepen tijdens de behandeling vermijden. Bij patiënten die osteonecrose van de kaak ontwikkelen tijdens de behandeling met bisfosfonaten, kunnen tandheelkundige ingrepen de aandoening verergeren. Er zijn geen data beschikbaar die suggereren of het stoppen van de behandeling met bisfosfonaten bij patiënten die tandheelkundige ingrepen moeten ondergaan het risico op osteonecrose van de kaak vermindert. Het klinische oordeel van de behandelende arts, gebaseerd op een individuele evaluatie van de voordelen en de risico's, moet de leidraad zijn voor het plan van aanpak voor elke patiënt.

Tijdens behandeling met een bisfosfonaat moeten 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 is gemeld bij gebruik van bisfosfonaten, vooral in samenhang met langdurige behandeling. Mogelijke risicofactoren voor osteonecrose van de uitwendige gehoorgang zijn onder andere gebruik van steroïden en chemotherapie en/of lokale risicofactoren zoals infectie of trauma. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van osteonecrose van de uitwendige gehoorgang bij patiënten die bisfosfonaten toegediend krijgen en bij

wie oorsymptomen waaronder chronische oorinfecties optreden.

Pijn in de botten, gewrichten en/of spieren werd gemeld bij patiënten die bisfosfonaten nemen. In postmarketingervaring waren deze symptomen zelden ernstig en/of onbekwaam makend (zie rubriek 4.8).

De tijd tot het voorval van de symptomen varieerde van één dag tot enkele maanden na de start van de behandeling. Bij de meeste patiënten gingen de symptomen weg na het stopzetten van de behandeling. Bij een kleine groep keerden de symptomen terug wanneer ze opnieuw hetzelfde geneesmiddel of een ander bisfosfonaat toegediend kregen.

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.

Bij post-marketing ervaring werden er zeldzame gevallen gemeld van ernstige huidreacties waaronder het Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse.

Patiënten dienen de instructie te krijgen dat, als zij vergeten zijn een dosis Alendronate EG in te nemen zijn, zij één tablet moeten innemen de morgen na de dag waarop zij eraan denken. Zij mogen geen twee tabletten nemen op dezelfde dag, maar moeten terugkeren naar de inname van één tablet per week, op de verkozen dag zoals eerst gepland.

Alendronaat wordt niet aanbevolen bij patiënten met verslechterde nierfunctie wanneer de glomerulaire filtratiesnelheid minder dan 35 ml/min bedraagt (zie rubriek 4.2).

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

Hypocalciëmie moet eerst gecorrigeerd worden voordat therapie met alendronaat wordt ingesteld (zie rubriek 4.3). Ook andere aandoeningen van het mineraalmetabolisme (zoals vitamine D-deficiëntie en hypoparathyroidisme) moeten adequaat worden behandeld voordat met alendronaat wordt begonnen. Bij patiënten met deze aandoeningen dienen tijdens de behandeling met alendronaat het serumcalcium en eventuele verschijnselen van hypocalciëmie gecontroleerd te worden.

Wegens de positieve effecten van alendronaat op de toename van botmineralisatie, kunnen serumcalcium en serumfosfaat afnemen, voornamelijk bij patiënten die glucocorticoïden nemen bij wie de calcium absorptie verminderd kan zijn. Deze afnamen zijn gewoonlijk klein en asymptomatisch. In zeldzame gevallen werd echter symptomatische hypocalciëmie gemeld, die soms ernstig was en vaak optrad bij patiënten met predispositie (bijv. hypoparathyroidisme, vitamine D-deficiëntie en in gevallen van calciummalabsorptie).

Het is daarom bijzonder belangrijk om ervoor te zorgen dat patiënten die glucocorticoïden gebruiken voldoende calcium en vitamine D innemen.

Hulpstoffen

- Lactose:** Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
- Natrium:** 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 tegelijkertijd ingenomen, zullen voedsel en dranken (waaronder mineraalwater), calciumsupplementen, antacida en sommige orale geneesmiddelen de absorptie van alendronaat waarschijnlijk beïnvloeden. Daarom moeten patiënten, nadat zij alendronaat hebben ingenomen, minstens 30 minuten wachten voordat zij een ander oraal geneesmiddel innemen (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Aangezien het gebruik van NSAID's geassocieerd wordt met gastro-intestinale irritatie, moet men voorzichtig zijn tijdens gelijktijdig gebruik met alendronaat.

Er worden geen andere klinisch significante geneesmiddeleninteracties verwacht. Een aantal patiënten in de klinische studies ontving gelijktijdig met alendronaat oestrogeen (intravaginaal, transdermaal of oraal). Er konden geen bijwerkingen worden toegeschreven aan de combinatiebehandeling.

Specifieke interactiestudies werden niet uitgevoerd, maar alendronaat werd in klinisch onderzoek gelijktijdig met een aantal vaak voorgeschreven geneesmiddelen gebruikt zonder enig bewijs van klinisch ongewenste interacties.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Alendronaat mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van alendronaat bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek wijst geen directe schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus of de postnatale ontwikkeling. De toediening van alendronaat aan zwangere ratten veroorzaakte dystocie gelinkt aan hypocalciëmie (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het is onbekend of alendronaat wordt uitgescheiden in de moedermelk van de mens. Alendronaat mag niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige bijwerkingen die werden gemeld voor alendroninezuur kunnen echter de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen van bepaalde patiënten beïnvloeden. Individuele reacties op alendroninezuur kunnen variëren (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

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

In twee driejarige studies met bijna identieke opzet bij postmenopauzale vrouwen (alendronaat 10 mg: n=196; placebo: n=397) waren de globale veiligheidsprofielen van alendronaat 10 mg/dag en placebo gelijkaardig.

Bijwerkingen die door de onderzoekers werden gemeld als mogelijk, waarschijnlijk of zeker

gerelateerd aan het geneesmiddel zijn hieronder vermeld wanneer zij voorkwamen bij $\geq 1\%$ van de behandelingsgroepen van de eenjarige studie of bij $\geq 1\%$ van de patiënten die werden behandeld met 10 mg/dag alendronaat en met een hogere incidentie dan bij patiënten die in de driejarige studies met placebo werden behandeld.

	<i>Eenjarige studie</i>		<i>Driejarige studies</i>	
	<i>Alendronaat, één tablet per week 70 mg (n=519) %</i>	<i>Alendronaat 10 mg/ dag (n=370) %</i>	<i>Alendronaat 10 mg/ dag (n=196) %</i>	<i>Placebo (n=397) %</i>
<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
Misselijkheid	1,9	2,4	3,6	4,0
Abdominale spanning	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
Maagzweer	0,0	1,1	0,0	0,0
Oesofageale ulcera	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Skeletspieren</i>				
Musculoskeletale pijn (bot, spier 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

De volgende bijwerkingen werden ook in klinisch onderzoek en/of sinds de introductie van het geneesmiddel gemeld:

In deze rubriek worden de frequenties van de bijwerkingen als volgt gedefinieerd: 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 ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen:

Zelden: Overgevoelighedsreacties zoals urticaria en angio-oedeem.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zelden: Symptomatische hypocalciëmie, vaak in verband met predisponerende aandoeningen[§].

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: Hoofdpijn, duizeligheid[†].

Soms: Dysgeusie[†].

Oogaandoeningen:

Soms: Oogonsteking (uveïtis, scleritis, episcleritis).

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Vaak: Vertigo[†].

Zeer zelden: Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse).

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: Buikpijn, dyspepsie, constipatie, diarree, flatulentie, oesofageale ulcera*, dysfagie*, abdominale spanning, zure oprispingen.

Soms: Misselijkheid, braken, gastritis, oesofagitis*, oesofageale erosies*, melena[‡].

Zelden: Oesofagusstrictuur*, orofaryngeale ulceratie*, PUB's (perforaties, ulcera en bloedingen)[§] van het bovenste deel van het maagdarmkanaal.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: Alopecie[†], pruritus[†].

Soms: Uitslag, erytheem.

Zelden: Huiduitslag met fotosensitiviteit, ernstige huidreacties, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse[†].

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

Zeer vaak: Musculoskeletale pijn (bot, spier of gewricht) die soms ernstig is^{†§}.

Vaak: Zwelling van de gewrichten[†].

Zelden: Osteonecrose van de kaak^{‡§}, atypische subtrochantere en femurschachtfracturen (bijwerking van bisfosfonaatklasse)[‡].

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: Asthenie[†], perifeer oedeem[†].

Soms: Tijdelijke verschijnselen zoals bij een acute fasereactie (myalgie, onwelzijn en in zeldzame gevallen koorts), gewoonlijk bij aanvang van de behandeling[†].

[§] Zie rubriek 4.4

[†] Frequentie in klinisch onderzoek was gelijk aan die 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.

[‡] Geïdentificeerd via postmarketing ervaring.

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:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

of

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tel.: (+352) 2478 5592
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Website: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

Een orale overdosis kan hypocalciëmie, hypofosfatemie en bijwerkingen aan het bovenste deel van het maagdarmkanaal, zoals maagongemakken, maagzuur, oesofagitis, gastritis of een ulcus tot gevolg hebben.

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van een overdosis alendronaat. Om alendronaat te binden moeten melk of antacida worden toegediend. Wegens het risico op oesofageale irritatie mag braken niet worden opgewekt en moet de patiënt rechtop blijven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor de behandeling van botziekten, bisfosfonaten, ATC-code: M05BA04

Werkingsmechanisme

Het werkzame bestanddeel in dit geneesmiddel, natriumalendronaat trihydraat, is een bisfosfonaat dat de door de osteoclasten veroorzaakte botafbraak remt zonder een direct effect op de botvorming. In preklinisch onderzoek is aangetoond dat alendronaat zich bij voorkeur lokaliseert op plaatsen waar actieve resorptie plaatsvindt. De activiteit van osteoclasten wordt geremd maar de vorming en binding van osteoclasten wordt niet beïnvloed. Bot dat tijdens behandeling met alendronaat wordt gevormd is van normale kwaliteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Behandeling van postmenopauzale osteoporose

Osteoporose wordt gedefinieerd als een botmineraaldichtheid (BMD) in de wervelkolom of heup 2,5 standaarddeviaties beneden de gemiddelde waarde voor een normale jonge populatie of als een eerder doorgemaakte fragiliteitfractuur onafhankelijk van botmineraaldichtheid.

In een eenjarig multicenter onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose werd aangetoond dat alendronaatabletten die eenmaal per week worden gegeven (n=519) en 10 mg alendronaat per dag (n=370) therapeutisch equivalent zijn. In de groep die eenmaal per week 70 mg kreeg was de gemiddelde toename in de BMD van de lumbale wervelkolom ten opzichte van de uitgangswaarde na één jaar 5,1 % (95 % betrouwbaarheidsinterval: 4,8 % - 5,4 %) en in de groep die dagelijks 10 mg kreeg 5,4 % (95 % betrouwbaarheidsinterval: 5,0 % - 5,8 %). De gemiddelde toenames in BMD in de groep die eenmaal per week 70 mg kreeg en in de groep die dagelijks 10 mg kreeg waren 2,3 % en 2,9 % in de femurhals en 2,9 % en 3,1 % in het gehele heupbot. De twee behandelingsgroepen kwamen ook overeen wat de toegenomen BMD in andere delen van het skelet betreft.

De effecten van alendronaat op de BMD en de incidentie van fracturen bij postmenopauzale vrouwen werden onderzocht in twee eerste effectiviteitsstudies met identieke opzet (n=994), en in de *Fracture Intervention Trial* (FIT: n=6459).

In de eerste effectiviteitsstudies was de toename van de BMD van de wervelkolom, femurhals en trochanter na inname van 10 mg alendronaat per dag na drie jaar respectievelijk 8,8 %, 5,9 % en 7,8 % in vergelijking met placebo. Ook nam de BMD van heel het lichaam significant toe. Bij de patiënten die werden behandeld met alendronaat nam het aantal patiënten met één of meerdere wervelfracturen af met 48 % (alendronaat 3,2 % in vergelijking met placebo 6,2 %). In de tweejarige extensie van deze onderzoeken nam de BMD van de wervelkolom en de trochanter verder toe. Daarnaast bleef de BMD van de femurhals en het lichaam als geheel gelijk.

De FIT-studie omvatte twee placebogecontroleerde studies waarin alendronaat dagelijks werd toegediend (5 mg per dag gedurende 2 jaar en 10 mg per dag voor de volgende één of twee jaar).

- FIT 1: Een driejarig onderzoek met 2027 patiënten die minstens één wervel (compressie)-fractuur hadden gehad bij aanvang. In dit onderzoek verminderde dagelijks alendronaat de incidentie van ≥ 1 nieuwe wervelfractuur met 47 % (alendronaat 7,9 % ten opzichte van placebo 15,0 %). Daarnaast werd een statistisch significante vermindering gevonden van de incidentie van heupfracturen (1,1 % vs. 2,2 %; een vermindering van 51 %).
- FIT 2: Een vierjarig onderzoek met 4432 patiënten die een lage botmassa hadden maar geen wervelfractuur hadden gehad bij aanvang van het onderzoek. In dit onderzoek werd in een subgroepanalyse van vrouwen met osteoporose (37 % van de totale populatie die voldeden aan de bovenstaande definitie van osteoporose) een significant verschil waargenomen in de incidentie van

heupfracturen (alendronaat 1,0 % vs. placebo 2,2 %, een afname van 56 %) en in de incidentie van ≥ 1 wervelfracturen (2,9 % vs. 5,8 %, een afname van 50 %).

Pediatrische patiënten

Natriumalendronaat werd onderzocht bij een gering aantal patiënten jonger dan 18 jaar met osteogenesis imperfecta. De resultaten zijn ontoereikend om het gebruik van natriumalendronaat bij pediatrische patiënten met osteogenesis imperfecta te ondersteunen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

In vergelijking met een intraveneuze referentiedosis was de gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van alendronaat bij vrouwen 0,64 % voor doses die variëren van 5 tot 70 mg en die na een nacht in nuchtere toestand twee uur voor een standaardontbijt worden toegediend. De biologische beschikbaarheid nam af tot ongeveer 0,46 % en 0,39 % wanneer alendronaat één uur of een half uur voor een standaardontbijt werd toegediend.

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. De biologische beschikbaarheid was verwaarloosbaar, of alendronaat nu samen met of tot twee uur na een standaardontbijt werd toegediend. Gelijktijdige toediening van alendronaat en koffie of sinaasappelsap verminderde de biologische beschikbaarheid met ongeveer 60 %. Bij gezonde personen gaf oraal prednison (20 mg driemaal daags gedurende vijf dagen) geen klinisch significante verandering van de orale biologische beschikbaarheid van alendronaat (een gemiddelde toename in de orde van 20 % tot 44 %).

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

Na een eenmalige intraveneuze dosis van (^{14}C)-alendronaat werd binnen 72 uur ongeveer 50 % van de radioactiviteit in de urine uitgescheiden en werd weinig of geen radioactiviteit in de feces teruggevonden. Na een eenmalige intraveneuze dosis van 10 mg was de renale klaring van alendronaat 71 ml/min en de systemische klaring niet meer dan 200 ml/min. Binnen 6 uur na intraveneuze toediening zakte de plasmaconcentratie met meer dan 95 %. De eliminatiehalfwaardetijd wordt op meer dan 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.

Eigenschappen bij patiënten

Preklinisch onderzoek toont aan dat het geneesmiddel niet in het bot wordt opgeslagen en snel via de urine wordt uitgescheiden. Na chronische dosering met cumulatieve intraveneuze doses tot 35 mg/kg bij dieren werd geen bewijs gevonden van 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

Conventioneel onderzoek op het gebied van algemene toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Studies met vrouwelijke ratten lieten zien dat behandeling met alendronaat tijdens de zwangerschap gerelateerd was aan dystocie tijdens de bevalling, wat gerelateerd was aan hypocalciëmie. Studies waarin aan ratten hoge doses werden gegeven lieten een toegenomen incidentie van onvolledige foetale botvorming zien. De relevantie hiervan voor de mens is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Triplex blisterverpakkingen (PVC/PE/PVDC/Al): 4 jaar
Aluminium zakjes: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten worden geleverd in triplex blisterverpakkingen (PVC/PE/PVDC/Al) met 2, 4, 8, 12, 14, 24 en 40 tabletten of in aluminium zakjes met 2, 4, 8, 12, 14, 24, 40 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE283324 (blisterverpakking)
BE541431 (zakje)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22/05/2006

Datum van laatste verlenging: 02/06/2010

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2022

Datum van herziening van de tekst: 11/2021