SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alendronate Teva 70 mg tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 70 mg alendroninezuur (als 81,2 mg natriumalendronaatmonohydraat).
Voor de volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.
Witte tot gebroken witte, platte, ronde tabletten met afgeschuinde randen, met “T” op één zijde en niets op de ander zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Alendronate Teva is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose. Het vermindert het risico op vertebrale- en heupfracturen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De aanbevolen dosering is één 70 mg tablet éénmaal per week.

Patiënten moeten de instructie krijgen dat als zij een dosis Alendronate Teva 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 behandelschema 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 geëvalueerd worden op basis van de voordelen en potentiële risico’s van Alendronate Teva voor de individuele patiënt, vooral 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 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.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Alendronate Teva 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.

Om een adequate absorptie van alendronaat te verkrijgen:
Alendronate Teva 70 mg tabletten mag alléén met leidingwater worden ingenomen, ten minste een half uur voor het eerste eten of 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 irritaties/bijwerkingen te verminderen (zie rubriek 4.4.):
- mag Alendronate Teva 70 mg tabletten alleen direct na het opstaan worden ingenomen met een vol glas leidingwater (niet minder dan 200 ml).
- moeten patiënten Alendronate Teva alleen als hele tablet doorslikken. Ze mogen de tablet niet pletten of erop kauwen of de tablet in hun mond op laten lossen wegens de kans op orofaryngeale ulceratie.
- mogen patiënten 30 minuten na inname van Alendronate Teva 70 mg tabletten en totdat zij gegeten hebben, niet gaan liggen.
- dient Alendronate Teva 70 mg tabletten niet voor het slapen gaan of ‘s ochtends voor het opstaan ingenomen te worden.

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

Alendronate Teva 70 mg werd niet onderzocht voor de behandeling van door glucocorticoïden geïnduceerde osteoporose.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Afwijkingen aan de oesophagus en andere factoren die de lediging van de oesofagus kunnen vertragen zoals strictuur of achalasie.
- Niet minstens 30 minuten rechtop kunnen zitten of staan.
- Hypocalciëmie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijwerkingen aan het bovenste deel van het maag-darmkanaal
Alendronaat kan plaatselijke irritatie aan de mucosa van het bovenste deel van het maag-darmkanaal veroorzaken. Omdat er een kans is dat de onderliggende ziekte wordt verergerd, moet voorzichtigheid worden betracht als alendronaat wordt gegeven aan patiënten met een actieve aandoening van het

bovenste deel van het maag-darmkanaal, zoals dysfagie, aandoening van de oesofagus, gastritis, duodenitis, ulcera of met een recente voorgeschiedenis (in het afgelopen jaar) van 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 bekende Barrett-oesofagus moet de arts de voordelen van alendronaat voor de individuele patiënt afwegen tegen de mogelijke risico's.

Reacties ter hoogte van de oesofagus (soms ernstig en leidend tot hospitalisatie), zoals oesofagitis, oesofagusulcera en oesofaguserosies, in zeldzame gevallen gevolgd door oesofagusstrictuur, zijn gemeld bij met alendronaat behandelde patiënten. Daarom moeten artsen alert zijn op objectieve of subjectieve symptomen die kunnen wijzen op een mogelijke reactie aan de oesofagus; patiënten moeten instructies krijgen om op te houden met het gebruik van alendronaat en zich onder medische behandeling 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 oesofagale 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 geïnformeerd worden dat bij het niet opvolgen van deze instructies de kans op oesofagale 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, over het algemeen geassocieerd met het trekken van tanden en/of een lokale infectie (waaronder osteomyelitis) is gerapporteerd bij kankerpatiënten die een behandeling kregen met daarbij overwegend intraveneus toegediende bisfosfonaten. Veel van deze patiënten werden eveneens behandeld met chemotherapie en corticosteroïden. Osteonecrose van de kaak is ook voorgekomen bij patiënten met osteoporose die met orale bisfosfonaten werden behandeld.

Met de volgende risicofactoren moet rekening gehouden worden bij de evaluatie van de individuele risico's op ontwikkeling van osteonecrose in de kaak:

- kracht van het bisfosfonaat (hoogste voor zoledroninezuur), toedieningswijze (zie hierboven) en cumulatieve dosis
- kanker, chemotherapie, radiotherapie, corticosteroïden, angiogeneseremmers, roken
- een voorgeschiedenis van tandaandoeningen, slechte mondhygiëne, parodontitis, invasieve tandprocedures en slecht passend kunstgebit.

Een gebitsonderzoek met geschikt preventief gebitsonderhoud dient overwogen te worden voordat met de behandeling met orale bisfosfonaten wordt gestart bij patiënten met een slechte tandstatus.

Gedurende de behandeling dient, indien mogelijk, een ingrijpende tandartsbehandeling bij deze patiënten vermeden te worden. Bij patiënten die osteonecrose van de kaak ontwikkelen gedurende de behandeling met bisfosfonaten kan een tandartsbehandeling de conditie verergeren. Bij patiënten die een gebitsbehandeling nodig hebben, zijn geen gegevens beschikbaar die aantonen dat stopzetting van de behandeling met bisfosfonaten de kans op het krijgen van osteonecrose van de kaak vermindert.

Een klinische beoordeling door de behandelende arts is nodig voor het opstellen van een behandelingsplan wat voor iedere patiënt gebaseerd is op een individuele risico/baten-afweging.

Tijdens de behandeling met bisfosfonaten moeten alle patiënten aangemoedigd worden om een goede mondhygiëne te onderhouden, routine tandcontroles te ondergaan en alle orale symptomen zoals loszittende tanden, pijn of zwelling te melden.

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-, gewrichts- en/of spierpijn is gemeld bij patiënten die bisfosfonaten gebruiken. Sinds de introductie van het geneesmiddel zijn deze verschijnselen zelden ernstig en/of invaliderend geweest (zie rubriek 4.8). De tijd tot het intreden van de verschijnselen varieerde van een dag tot enkele maanden na begin van de behandeling. Bij de meeste patiënten verdwenen de verschijnselen na stopzetting van de behandeling. Bij een subgroep 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.

Nierfunctiestoornis
Alendronaat wordt niet aanbevolen voor patiënten met een nierfunctiestoornis waarbij de Creatine klaring 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 gecorrigeerd 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 Alendronate Teva gecontroleerd worden.

Omdat alendronaat het botmineraalgehalte verhoogt, kunnen verlagingen van het serumcalcium en -fosfaat optreden, vooral bij patiënten die glucocorticoïden gebruiken omdat bij hen de calciumabsorptie verminderd kan zijn. Deze zijn gewoonlijk gering en asymptomatisch. Er is echter in zeldzame gevallen 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).

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

In de ervaring na het in de handel brengen zijn er zeldzame meldingen van ernstige huidreacties inclusief stevens-johnsonsyndroom en syndroom van Lyell.

Hulpstof

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 voedsel en drank (incl. mineraalwater), calciumsupplementen, antacida en sommige orale geneesmiddelen tegelijkertijd worden ingenomen kunnen deze de absorptie van alendronaat beïnvloeden. Daarom moeten patiënten die alendronaat hebben ingenomen minstens een half uur wachten voordat ze een ander geneesmiddel innemen (zie rubrieken 4.2 5.2).

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

Aangezien NSAID-gebruik gepaard gaat met gastro-intestinale irritatie, is voorzichtigheid geboden tijdens gelijktijdig gebruik met alendronaat.

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

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 samenhing met hypocalciëmie (zie rubriek 5.3).
Alendronate Teva mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding
Het is niet bekend of alendronaat/metabolieten in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Alendronate Teva 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

Alendronate Teva heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten kunnen bepaalde bijwerkingen ervaren (bijvoorbeeld wazig zien, duizeligheid en ernstige bot-, spier- of gewrichtspijn (zie rubriek 4.8) die invloed kunnen hebben op het vermogen om een voertuig te besturen en machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
In een eenjarig onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose kwam het algehele veiligheidsprofiel van alendronaat 70 mg per week (n=519) overeen met dat van alendronaat 10 mg per dag (n=370).

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

Bijwerkingen die door de onderzoekers werden geacht mogelijk, waarschijnlijk of beslist met het middel samen te hangen worden hieronder getoond als zij in één van de behandelingsgroepen in de eenjarige studie vaker optraden dan ≥ 1%, of in de driejarige studies optraden bij ≥ 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	
	Alendronaat 70 mg tabletten	Alendronaat 10 mg/dag	Alendronaat 10 mg/dag	Placebo (n=397)

	(n=519) %	(n= 370) %	(n=196) %	%
Maagdarmstelselaandoeningen				
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
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				
Musculoskeletale (bot, spier of gewricht) pijn	2,9	3,2	4,1	2,5
Spierkramp	0,2	1,1	0,0	1,0
Zenuwstelselaandoeningen				
Hoofdpijn	0,4	0,3	2,6	1,5

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm
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 (≥1/100, <1/10), Soms (≥1/1.000, <1/100), Zelden (≥1/10.000, <1/1.000), Zeer zelden (<1/10.000), inclusief incidentele gevallen)

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerkingen**
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	overgevoeligheidsreacties 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†
	Zeer zelden	osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse)
Maagdarmstelselaandoeningen	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	huiduitslag, 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)
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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – www.fagg.be - Afdeling Vigilantie - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

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

Behandeling
Er zijn specifieke gegevens beschikbaar over de behandeling van een overdosering met alendronaat. Om alendronaat te binden moeten melk of antacida toegediend worden. Vanwege het risico op oesofagale 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
Het werkzame bestanddeel van Alendronate Teva, natriumalendronaattrihydraat, is een bisfosfonaat die 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 de behandeling met alendronaat wordt gevormd is van normale kwaliteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Behandeling van postmenopauzale osteoporose

Osteoporose wordt gedefinieerd als een botmineraaldichtheid (BMD) van de wervelkolom of heup die 2,5 standaard deviaties (SD) onder het gemiddelde voor een normale jonge populatie ligt, of als een eerder doorgemaakte fragiliteitfractuur ongeacht de BMD.
De therapeutische equivalentie van alendronaat 70 mg (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 toenamen in BMD waren 2,3% en 2,9% aan de femurhals en 2,9% en 3,1% aan de totale heup in de groep met 70mg 1X/week en in de groep met 10mg/dag respectievelijk. De twee behandelingsgroepen kwamen met elkaar overeen voor wat betreft BMD-verhoging op andere skeletplaatsen.

De effecten van alendronaat op de botmassa en fractuurincidentie bij postmenopauzale vrouwen zijn onderzocht in twee identiek opgezette werkzaamheidstudies (n=994) en in de Fracture Intervention Trial (FIT: n=6459).

In de initiële werkzaamheidstudies waren de gemiddelde verhogingen van de botmineraaldichtheid (BMD) met alendronaat 10 mg/dag ten opzichte van placebo na 3 jaar 8,8%, 5,9% en 7,8% voor respectievelijk de wervelkolom, femurhals en trochanter. Ook de BMD van het lichaam als geheel nam significant toe. Er was een vermindering van 48% (alendronaat 3,2% vs. placebo 6,2%) in het deel van de met alendronaat behandelde patiënten die één of meer wervelfracturen kregen in vergelijking met die welke met placebo werden behandeld. In de tweejarige extensie van deze studies bleef de BMD van de wervelkolom en de trochanter toenemen en de BMD van de femurhals en het lichaam als geheel bleef gelijk.

FIT omvatte twee placebogecontroleerde studies met dagelijkse toediening van alendronaat (5 mg per dag gedurende 2 jaar en 10 mg per dag voor 1 of 2 additionele jaren).
- FIT1: een driejarig onderzoek bij 2027 patiënten die minstens één wervel (compressie)fractuur bij aanvang hadden. In deze studie verminderde dagelijks alendronaat de incidentie van $\geq$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%).

- FIT2: een vierjarig onderzoek bij 4432 patiënten met een lage botmassa maar zonder wervelfractuur bij aanvang. In deze groep 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 incidenties van heupfracturen (alendronaat 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%).

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:
Natriumalendronaat is onderzocht bij een klein aantal patiënten jonger dan 18 jaar met osteogenesis imperfecta. De resultaten zijn onvoldoende 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 biologische beschikbaarheid van alendronaat, oraal 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
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 van het actief bestanddeel na therapeutisch orale doses liggen beneden de detectiegrens (< 5ng/ml). De eiwitbinding in het plasma is ongeveer 78%.

Biotransformatie
Er zijn geen aanwijzingen dat alendronaat wordt gemetaboliseerd bij mens of dier.

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 de faeces 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, 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
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

Niet-klinische 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 samenhing met hypocalciëmie. 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
Microkristallijne cellulose (E460), natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Al/Al-blisterverpakkingen met 2, 4, 8, 12, 40 tabletten; 50 tabletten in hospitaal-eenheidsverpakking.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Duitsland

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

BE285205

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/07/2006
Datum van verlenging van de vergunning: 10/7/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de SKP: 12/2025.
Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2025.