

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alendronate Viatris 10 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet bevat 10 mg alendroninezuur in de vorm van natriumalendronaat.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 123,45 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, ovaalvormige tablet met “AD10” aan een zijde van de tablet en “G” aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen.

Behandeling van osteoporose bij mannen om het risico op wervelfracturen te verlagen (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen:

De aanbevolen dosering is 10 mg eenmaal per dag

Behandeling van osteoporose bij mannen:

De aanbevolen dosering is 10 mg eenmaal per dag

De optimale duur van de behandeling met bisfosfonaten voor osteoporose is niet vastgesteld. De noodzaak tot verdere behandeling dient voor elke patiënt regelmatig opnieuw te worden beoordeeld op basis van de voordelen en de mogelijke risico's van Alendronate Viatris, vooral na 5 jaar gebruik of langer.

Speciale populaties

Oudere patiënten:

In klinische studies kon geen leeftijdsgebonden verschil worden aangetoond voor de werkzaamheid en veiligheid van alendronaat. Om die reden is geen dosisaanpassing vereist bij oudere mensen.

Pediatrische patiënten:

Natriumalendronaat (de werkzame stof) wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen

jonger dan 18 jaar omdat er onvoldoende gegevens zijn over de veiligheid en werkzaamheid bij aandoeningen die gepaard gaan met osteoporose bij kinderen (zie rubriek 5.1).

Patiënten met nierinsufficiëntie:

Er is geen aanpassing van de dosis vereist bij patiënten met een creatinineklaring hoger dan 35 ml/min. Gezien het gebrek aan ervaring wordt Alendronate Viatris niet aanbevolen voor patiënten met nierinsufficiëntie en een creatinineklaring lager dan 35 ml/min.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

Om een adequate absorptie van alendronaat te verzekeren:

Alendronate Viatris moet minstens 30 minuten voor de eerste maaltijd of drank of het eerste geneesmiddel van de dag worden ingenomen en alleen met leidingwater. Andere dranken (met inbegrip van mineraalwater), voedsel en sommige geneesmiddelen zullen de absorptie van alendronaat waarschijnlijk verminderen (zie rubriek 4.5).

Om de doorgang naar de maag te vergemakkelijken en zo het risico op plaatselijke bijwerkingen en slokdarmirritatie te verminderen (zie rubriek 4.4.), dient men de volgende maatregelen te nemen:

- Alendronate Viatris moet 's ochtends bij het opstaan worden ingenomen met een groot glas leidingwater (minstens 200 ml).
- Alendronate Viatris tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt. De tabletten mogen niet geplet of gekauwd worden of in de mond worden opgelost vanwege het risico van orofaryngeale ulceratie.
- Patiënten mogen niet gaan liggen vooraleer de eerste maaltijd van de dag is genuttigd, dat mag slechts gebeuren minimaal een half uur na inname van het geneesmiddel.
- De patiënt mag niet gaan liggen de eerste 30 minuten na inname van Alendronate Viatris.
- Alendronate Viatris mag niet worden ingenomen bij het slapengaan of 's ochtends voor het opstaan.

De patiënten moeten calcium- en vitamine D-supplementen innemen als de voeding onvoldoende calcium en vitamine D bevat (zie rubriek 4.4.).

Alendronaat is niet onderzocht voor de behandeling van door glucocorticoïden veroorzaakte osteoporose.

4.3 Contra-indicaties

- Afwijkingen van de slokdarm en andere factoren die de lediging van de slokdarm kunnen vertragen, zoals een strictuur of achalasie;
- Niet kunnen rechtop zitten of staan gedurende ten minste 30 minuten;
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Hypocalciëmie (zie ook rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijwerkingen van de hoge gastro-intestinale tractus

Alendronaat kan een lokale irritatie van de mucosa van de hoge gastro-intestinale tractus veroorzaken. Gezien het risico van verergering van een onderliggende aandoening is voorzichtigheid geboden als alendronaat wordt toegediend aan patiënten met bestaande gastro-intestinale stoornissen, zoals dysfagie, een aandoening van de slokdarm, gastritis, duodenitis, ulcera of een ernstige maag-darmziekte zoals een peptisch ulcus de laatste 12 maanden, een actieve maag-darmbloeding of patiënten die een heelkundige ingreep van de hoge gastro-intestinale tractus hebben ondergaan met uitzondering van een pyloroplastiek (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met een bekende Barrettoesofagus dienen voorschrijvers bij elke patiënt rekening te houden met de voordelen en mogelijke risico's van alendronaat.

Reacties van de slokdarm zoals oesofagitis, slokdarmulcera en -erosies, in zeldzame gevallen gevolgd door een slokdarmstrictuur, werden gemeld bij patiënten die werden behandeld met alendronaat. Die reacties waren soms ernstig, zodat de patiënt in het ziekenhuis moest worden opgenomen. Daarom moeten artsen alert zijn op tekens die wijzen op een oesofageale reactie of op symptomen die wijzen op oesofageale bijwerkingen. De patiënten moeten de instructie krijgen de behandeling met alendronaat stop te zetten en hun arts te raadplegen als ze symptomen van oesofageale irritatie ontwikkelen, zoals dysfagie, pijn bij het slikken, retrosternale pijn, of bij nieuw of verergerend zuurbranden.

Het risico op ernstige bijwerkingen van de slokdarm lijkt groter te zijn bij patiënten die alendronaat niet correct innemen en/of die alendronaat blijven innemen nadat ze symptomen hebben ontwikkeld die wijzen op irritatie van de slokdarm. Het is zeer belangrijk dat de patiënt op de hoogte is van de volledige toedieningsinstructies en die ook begrijpt (zie rubriek 4.2). Patiënten moeten worden ingelicht dat het risico op slokdarmproblemen kan toenemen als ze die instructies niet volgen.

Hoewel uitgebreide klinische studies geen verhoging van het risico hebben aangetoond, zijn er enkele zeldzame gevallen (post marketing) van maag- en duodenumulcus gemeld, waarvan sommige ernstig en met complicaties.

Aseptische necrose van de kaak

Aseptische necrose van de kaak, doorgaans geassocieerd met een tandextractie en/of een plaatselijke infectie (zoals osteomyelitis), is gemeld bij kankerpatiënten die een behandeling kregen met vooral intraveneus toegediende bisfosfonaten. Veel van die patiënten kregen ook een chemotherapie en corticosteroïden. Aseptische necrose van de kaak is ook gemeld bij patiënten met osteoporose die orale bisfosfonaten kregen.

Bij de beoordeling van het risico voor de individuele patiënt op ontwikkeling van een aseptische necrose van de kaak, moet rekening worden gehouden met de volgende risicofactoren:

- potentie van het bisfosfonaat (het hoogst bij zoledroninezuur), toedieningsweg (zie hoger) en cumulatieve dosis;
- kanker, chemotherapie, bestraling, corticosteroïden, angiogeneseremmers, roken;
- voorgeschiedenis van een gebitsaandoening, slechte mondhygiëne, periodontale aandoening, invasieve tandheelkundige ingrepen en slecht passende prothesen.

Een onderzoek van de tanden met geschikte preventieve tandheelkunde dient te worden overwogen vooraleer een behandeling met orale bisfosfonaten wordt gegeven aan patiënten bij wie het gebit in slechte toestand is.

Tijdens de behandeling dienen die patiënten invasieve tandprocedures te vermijden indien mogelijk. Bij patiënten die een aseptische necrose van de kaak ontwikkelen onder behandeling met bisfosfonaten, kan tandheelkunde de aandoening verergeren. Bij patiënten die tandheelkunde dienen te ondergaan, zijn er geen gegevens die erop wijzen dat stopzetting van de behandeling met bisfosfonaten het risico op aseptische necrose van de

kaak verlaagt. Het klinische oordeel van de behandelende arts dient de aanpak van de patiënt te sturen, gebaseerd op een individuele evaluatie van de voordelen en de risico's.

Tijdens een behandeling met bisfosfonaten moeten alle patiënten worden aangemoedigd om hun mond goed te verzorgen, regelmatig op controle te gaan bij de tandarts en elk symptoom in de mond 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 chronische oorinfecties optreden.

Pijn van het skeletspierstelsel

Bot-, gewrichts- en/of spierpijn is gemeld bij patiënten die bisfosfonaten innamen. In de postmarketingervaring waren die symptomen zelden ernstig en/of invaliderend (zie rubriek 4.8). De tijd tot optreden van symptomen varieerde van één dag tot meerdere maanden na de start van de behandeling. De meeste patiënten vertoonden een verlichting van de symptomen na stopzetting. Een subgroep heeft opnieuw symptomen gekregen toen ze opnieuw hetzelfde geneesmiddel of een ander bisfosfonaat kregen.

Atypische femurfracturen

Atypische subtrochanterische fracturen en fracturen van de femurschaft werden gemeld bij behandeling met bisfosfonaten, vooral bij patiënten die een langetermijnbehandeling voor osteoporose kregen. Deze dwarse of korte schuine fracturen kunnen om het even waar in het dijbeen optreden, van net onder de trochanter minor tot net boven de supracondylaire welving. Deze fracturen treden op na een minimaal trauma of zonder trauma en sommige patiënten vertonen pijn in de dij of de lies, vaak met tekenen van stressfractuur bij beeldvorming, weken tot maanden voor ze een volledige femurfractuur vertonen. De fracturen zijn vaak bilateraal. Daarom moet ook het andere dijbeen worden onderzocht bij patiënten die worden behandeld met bisfosfonaten en die een fractuur van de femurschaft vertonen. Ook werd een slechte heling van die fracturen gemeld.

Bij patiënten bij wie een atypische femurfractuur wordt vermoed, moet worden overwogen om de behandeling met het bisfosfonaat stop te zetten na individuele evaluatie van de risico-batenverhouding.

Tijdens behandeling met bisfosfonaten moeten patiënten geadviseerd worden om pijn in de dij, heup of lies te melden en een patiënt die dergelijke symptomen vertoont, moet worden onderzocht op een onvolledige femurfractuur.

Huidreacties

Na het in de handel brengen, zijn er meldingen geweest van ernstige huidreacties, inclusief Stevens-Johnsonsyndroom en syndroom van Lyell.

Dosis gemist

De patiënten moeten de instructie krijgen dat, indien ze een dosis van Alendronate Viatrix vergeten in te nemen, deze moet worden ingenomen de ochtend die volgt op het ogenblik waarop ze de vergetelheid opmerken. Ze mogen geen twee tabletten op dezelfde dag innemen, maar moeten de tablet eenmaal per dag blijven innemen op de oorspronkelijk gekozen dag.

Nierinsufficiëntie

Alendronaat wordt niet aanbevolen bij patiënten met nierinsufficiëntie met een creatinineklaring van minder dan 35 ml/min (zie rubriek 4.2).

Bot- en mineraalmetabolisme

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

Hypocalciëmie moet worden behandeld vooraleer een behandeling met alendronaat mag worden gestart (zie rubriek 4.3). Andere afwijkingen van het mineraalmetabolisme (zoals vitamine D-deficiëntie en hypoparathyroïdie) moeten eveneens adequaat worden behandeld. Bij patiënten met dergelijke stoornissen moeten het serumcalciumgehalte en symptomen van hypocalciëmie gecontroleerd worden tijdens de behandeling met Alendronate Viatrix.

Doordat alendronaat het botmineraalgehalte verhoogt, kunnen er zich tijdens de behandeling kleine, asymptomatische dalingen van het serumcalcium en -fosfaat voordoen, in het bijzonder bij patiënten die glucocorticoiden toegediend krijgen, aangezien de calciumabsorptie bij die patiënten kan verminderen.

In zeldzame gevallen werd echter symptomatische hypocalciëmie gerapporteerd. Sommige gevallen waren ernstig en traden vaak op bij patiënten met een onderliggende voorbeschikkende aandoening (zoals hypoparathyroïdie, vitamine D-tekort of calciummalabsorptie).

Het is dan ook bijzonder belangrijk om een voldoende aanvoer van calcium en vitamine D te verzekeren bij patiënten die corticoiden krijgen.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie 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

Als alendronaat samen wordt ingenomen met eten en drinken (waaronder mineraalwater), calciumsupplementen, antacida en sommige perorale geneesmiddelen, zullen die waarschijnlijk een invloed hebben op de absorptie van alendronaat. Daarom moeten patiënten die alendronaat innemen, minstens een half uur wachten voordat ze andere orale geneesmiddelen innemen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Er zijn geen andere klinisch relevante interacties met geneesmiddelen te verwachten. In de klinische studies hebben een aantal patiënten oestrogeen (intravaginaal, transdermaal of oraal) gekregen in combinatie met alendronaat. Er konden geen bijwerkingen worden toegeschreven aan de combinatie van die behandelingen.

Aangezien NSAID's gepaard gaan met maag-darmirritatie, is voorzichtigheid geboden als ze samen met alendronaat worden toegediend.

Hoewel er geen specifieke interactiestudies werden uitgevoerd, werd alendronaat in klinische studies gebruikt in combinatie met een breed gamma van vaak voorgeschreven geneesmiddelen zonder bewijzen voor nadelige klinische interacties.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Alendronaat mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van alendronaat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Toediening van alendronaat aan zwangere ratten veroorzaakte dystocie door hypocalciëmie (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of alendronaat/metabolieten wordt/worden uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Een risico voor de pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Daarom mag alendronaat niet worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Bisfosfonaten worden opgenomen in de botmatrix, van waaruit ze geleidelijk gedurende een periode van jaren worden vrijgegeven. De hoeveelheid bisfosfonaat die in volwassen bot wordt opgenomen, en dus de hoeveelheid die beschikbaar is voor hernieuwde afgifte in de systemische circulatie, is direct gerelateerd aan de dosis en de duur van het gebruik van het bisfosfonaat (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens over het risico voor de foetus bij de mens. Theoretisch bestaat er echter een risico op schade aan de foetus, met name aan het skelet, indien een vrouw zwanger wordt nadat zij een behandelingskuur met bisfosfonaat heeft voltooid. De invloed van variabelen op dit risico, zoals de tijd tussen stopzetting van de behandeling met het bisfosfonaat en conceptie, het specifiek gebruikte bisfosfonaat en de wijze van toediening (intraveneus versus oraal) werd niet onderzocht.

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

Alendronaat heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige bijwerkingen die werden gemeld met alendronaat kunnen evenwel een invloed uitoefenen op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. De individuele respons op alendronaat kan variëren (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In een studie van een jaar bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose kwam het algemene veiligheidsprofiel van alendronaat 70 mg wekelijks (n=519) overeen met het veiligheidsprofiel van alendronaat 10 mg/dag (n=370).

In twee studies van drie jaar bij postmenopauzale vrouwen met een nagenoeg identiek design (alendronaat 10 mg; n=196, placebo: n=397) was het algemene veiligheidsprofiel van alendronaat 10 mg/dag vergelijkbaar met dat van de placebo.

Bijwerkingen die volgens de onderzoekers mogelijk, waarschijnlijk of zeker toe te schrijven waren aan het geneesmiddel, worden in het onderstaande diagram getoond als ze in een van de behandelingsgroepen in de studie van een jaar optraden bij $\geq 1\%$ of in een van de studies van drie jaar bij $\geq 1\%$ van de patiënten die werden behandeld met alendronaat 10 mg/dag, met een hogere incidentie dan in de placebogroep.

	Studie van 1 jaar		Studies van 3 jaar	
	Alendronaat 70 mg wekelijks (n=519) %	Alendronaat 10 mg/dag (n=370) %	Alendronaat 10 mg/dag (n=196) %	Placebo (n=397) %
Maag-darmstelsel-aandoeningen				

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
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
Maagulcus	0,0	1,1	0,0	0,0
Slokdarmulcus	0,0	0,0	1,5	0,0
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen</i>				
Musculoskeletale (bot-, spier- of gewrichts-) pijn	2,9	3,2	4,1	2,5
Spierkramp	0,2	1,1	0,0	1,0
<i>Zenuwstelsel-aandoeningen</i>				
Hoofdpijn	0,4	0,3	2,6	1,5

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen werden ook gemeld in klinische studies en/of post marketing:

De frequenties worden gedefinieerd als: [Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), Zeer zelden ($< 1/10000$)]

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking (term)
Immuunsysteemaandoeningen:	Zelden	overgevoelighedsreacties, waaronder urticaria en angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen:	Zelden	symptomatische hypocalciëmie, vaak in verband met predisponerende aandoeningen ^s
Zenuwstelselaandoeningen:	Vaak	hoofdpijn, duizeligheid [†]
	Soms	dysgeusie [†]
Oogaandoeningen:	Soms	oogontsteking (uveïtis, scleritis, episcleritis)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:	Vaak	vertigo [†]
Maagdarmstelselaandoeningen:	Vaak	buikpijn, dyspepsie, verstopping, diarree, flatulentie, slokdarmulcus*, dysfagie*, abdominale distensie, maagzuurregurgitatie

	Soms	nausea, braken, gastritis, oesofagitis*, slokdarmerosie*, melena [†]
	Zelden	slokdarmstrictuur*, orofaryngeale ulceratie*, perforaties, zweren en bloedingen in het bovenste deel van het maag-darmkanaal [§]
Huid- en onderhuidaandoeningen:	Vaak	alopecia [†] , pruritus [†]
	Soms	rash, erytheem
	Zelden	rash met fotosensibiliteit, ernstige huidreacties waaronder Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse [‡]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:	Zeer vaak	pijn in skeletspierstelsel (botten, spieren of gewrichten) die soms ernstig kan zijn ^{†§}
	Vaak	zwellen van de gewrichten [†]
	Zelden	aseptische necrose van de kaak ^{‡§} , atypische subtrochanterische fracturen en fracturen van de femurschaft (bijwerking van de klasse der bisfosfonaten) [‡]
	Zeer zelden	osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	Vaak	asthenie [†] , perifeer oedeem [†]
	Soms	tijdelijke symptomen zoals in een acutefasereactie (myalgie, malaise en in zeldzame gevallen koorts), meestal in verband met het begin van de behandeling [†]

§Zie rubriek 4.4

†Frequentie in klinische studies was vergelijkbaar in de groep met het geneesmiddel en in de groep met placebo.

*Zie rubrieken 4.2 en 4.4

‡Deze bijwerking werd geïdentificeerd tijdens de postmarketingbewaking. De frequentie 'zelden' betreft een schatting op basis van relevante klinische studies.

±Gemeld na het in de handel brengen.

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:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 Brussel

Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Een orale overdosering kan hypocalciëmie, hypofosfatemie en bijwerkingen van het hoge maag-darmstelsel zoals maaglast, zuurbranden, oesofagitis, gastritis of maagulcus tot gevolg hebben.

Behandeling

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van een overdosis van alendronaat. Om alendronaat te binden, moeten melk of antacida worden ingenomen. Gezien het risico van irritatie van de slokdarm mag er geen braken worden opgewekt en moet de patiënt volledig rechtop blijven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor behandeling van botaandoeningen, bisfosfonaten, ATC-code: M05BA04.

Werkingsmechanisme

Alendronaat is een bisfosfonaat dat in dierstudies neerslaat onder osteoclasten in zones van botresorptie. Het remt de botresorptie zonder direct effect op de botaanmaak.

Aangezien botresorptie en -aanmaak gelinkt zijn, vermindert ook de botaanmaak, maar minder dan de resorptie. Dat resulteert in een progressieve toename van de botmassa met een normale botstructuur. Alendronaat slaat neer in botmatrix, waar het farmacologisch inactief is.

Bij ratten was de laagste dosis van alendronaat die een invloed had op de botmineralisatie (leidende tot osteomalacie), 6000-maal hoger dan de dosis die de resorptie afremt. Met etidronaat was die verhouding 1/1. Die gegevens wijzen erop dat alendronaat in therapeutische doses waarschijnlijk geen osteomalacie veroorzaakt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Osteoporose bij postmenopauzale vrouwen

Toediening van alendronaat aan postmenopauzale vrouwen veroorzaakt biochemische veranderingen die getuigen van een dosisafhankelijke remming van de botresorptie. Die biochemische veranderingen keerden terug naar de beginwaarden binnen drie weken na stopzetting van toediening van alendronaat, ondanks de lange retentie van alendronaat in de beenderen.

In studies gaande tot vijf jaar verlaagde alendronaat 10 mg/dag de biochemische merkers van botresorptie gedurende drie tot zes maanden met ongeveer 50-70% tot een niveau dat overeenstemt met dat bij gezonde premenopauzale vrouwen. Ook de merkers van botaanmaak daalden na zes tot twaalf maanden met 25-50%. Het nieuwe niveau van botresorptie en -aanmaak bleef gehandhaafd gedurende de rest van de behandelingsperiode.

Effect op de botdichtheid

In klinische studies resulteerde alendronaat 10 mg eenmaal daags gedurende drie jaar in een toename van de botdichtheid bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose. Na een behandeling van drie jaar met alendronaat 10 mg/dag steeg de botdichtheid met ongeveer 8,8% in de lumbale wervelkolom, met 5,9% in de femurhals, met 7,8% in de trochanter, met 2,25% in de onderarm en met 2,5% in het hele lichaam (in vergelijking met de placebo). In de verlenging van die studies met twee jaar resulteerde behandeling met alendronaat 10 mg/dag in een verdere stijging van de botdichtheid van de wervelkolom en de trochanter (absolute verdere stijging tussen jaar 3 en jaar 5: wervelkolom 0,94%, trochanter 0,88%). De botdichtheid van de femurhals, de onderarm en het hele lichaam bleef gelijk.

Het effect van alendronaat verschilde niet naargelang de leeftijd, het ras, de initiële botturnover, de nierfunctie en gebruik samen met allerhande andere geneesmiddelen.

Na stopzetting van alendronaat na 1-2 jaar behandeling werd noch een verdere stijging van de botmassa noch een toename van het botverlies waargenomen. Die gegevens wijzen erop dat de dagelijkse behandeling met Alendronate Viatris moet worden voortgezet om een progressieve stijging van de botmassa te verkrijgen.

Effect op de incidentie van fracturen

Alendronaat verlaagt de incidentie van wervel- en andere fracturen even goed bij patiënten die nooit een fractuur hebben opgelopen als bij patiënten die al een wervelfractuur hebben opgelopen.

De volgende resultaten werden gerapporteerd bij analyse van de samengevoegde gegevens van drie jaar van de belangrijkste twee therapeutische studies met verschillende doses van alendronaat bij postmenopauzale vrouwen: 48% daling van het aantal patiënten dat een of meer wervelfracturen oploopt (alendronaat 3,2% versus placebo 6,2%). Bij patiënten die wervelfracturen opliepen, verminderde de lichaamslengte minder bij de patiënten die werden behandeld met alendronaat (5,9 mm versus 23,3 mm). De samengevoegde gegevens van vijf studies van 2-3 jaar wezen op een daling van het aantal andere dan wervelfracturen met 29% (alendronaat 9,0% versus placebo 12,6%).

Drie jaar behandeling met alendronaat (5 mg/dag de eerste twee jaar en 10 mg/dag het derde jaar) bij vrouwen met postmenopauzale osteoporose (die al minstens een wervelindeukingsfractuur hadden opgelopen) resulteerde in een daling van de incidentie van fracturen. Het percentage patiënten dat minstens een nieuwe wervelfractuur opliep, daalde met 47% (alendronaat 8,0% versus placebo 15,0%); het aantal patiënten met minstens twee nieuwe wervelfracturen daalde met 90% (0,5% versus 4,9%). Het aantal patiënten met een klinische (d.w.z. pijnlijke) fractuur daalde met 28% (13,7% versus 18,3%). Het aantal

patiënten met een heupfractuur daalde met 51% (1,1% versus 2,2%) en het aantal patiënten met een polsfractuur daalde met 48% (2,2% versus 4,1%).

Histologie van het bot

Histologisch onderzoek van het bot bij 270 vrouwen met postmenopauzale osteoporose die gedurende 1-3 jaar werden behandeld met alendronaat in een dosering van 1-20 mg/dag, toonde een normale mineralisatie, een normale structuur en een geringere botturnover in vergelijking met de placebo. Bij langdurige toediening van alendronaat aan ratten en bavianen was de histologie van het bot normaal en werd het bot sterker.

Gelijktijdige toediening van oestrogeen/hormonale substitutietherapie (HST)

Het effect op de botdichtheid van alendronaat 10 mg eenmaal daags en van geconjugeerde oestrogenen (0,625 mg/dag) alleen of in combinatie werd onderzocht in een studie van twee jaar bij vrouwen met postmenopauzale osteoporose die een hysterectomie hadden ondergaan. Na twee jaar was de botdichtheid van de lumbale wervelkolom significant meer toegenomen met de combinatie (8,3%) dan met oestrogenen of alendronaat alleen (beide 6%).

Het effect op de botdichtheid van toevoeging van alendronaat aan een chronische behandeling (minstens een jaar) met HST (oestrogenen ± progestativa) werd onderzocht in een studie van een jaar bij vrouwen met postmenopauzale osteoporose. Toevoeging van alendronaat 10 mg minstens eenmaal daags aan de HST resulteerde na een jaar in een significant sterkere stijging van de botdichtheid van de lumbale wervelkolom (3,7%) dan met HST alleen (1,1%).

Die studies wezen op een significant beter verloop van de botdichtheid van de volledige heup, de femurhals en de trochanter met de combinatietherapie dan met HST alleen. Er was geen significant effect op de botdichtheid van het hele lichaam.

Behandeling van osteoporose bij mannen

De doeltreffendheid van alendronaat bij mannen met osteoporose werd aangetoond in een klinische studie.

In een studie van twee jaar werden mannen van 31 tot 87 jaar (gemiddeld 63 jaar) behandeld met alendronaat 10 mg eenmaal per dag. Na twee jaar was de botdichtheid significant toegenomen in vergelijking met de placebo. De gemiddelde stijging bedroeg 5,3% voor de lumbale wervelkolom, 2,6% voor de femurhals, 3,1% voor de trochanter en 1,6% voor de totale botdichtheid.

Bij 127 mannen die 10 mg alendronaat kregen, was de incidentie van nieuwe wervelfracturen (gemeten met kwantitatieve radiografie) significant lager dan met de placebo (respectievelijk 0,8% versus 7,1%) en ook de lichaamslengte nam minder af (respectievelijk -0,6 versus -2,4 mm). Dat strookt met andere essentiële grotere studies bij postmenopauzale vrouwen.

Het is niet bewezen dat de incidentie van klinische wervelfracturen daalt.

Het is niet bewezen dat de incidentie van andere dan wervelfracturen daalt bij mannen.

Laboratoriumresultaten

In klinische studies zijn asymptomatische, lichte en voorbijgaande verlagingen van het serumcalcium en -fosfaat waargenomen bij resp. ongeveer 18 en 10% van de patiënten die alendronaat 10 mg/dag gebruikten, versus ongeveer 12 en 3% van de patiënten die placebo gebruikten. De incidenties van verlaging van het serumcalcium tot < 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) en het serumfosfaat tot ≤ 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) waren echter vergelijkbaar voor beide behandelingsgroepen.

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biologische beschikbaarheid van alendronaat per os bij vrouwen bedraagt 0,7% bij toediening van doses van 5-40 mg op een lege maag en twee uur vóór een standaardontbijt. De orale biologische beschikbaarheid bij mannen (0,6%) was ongeveer dezelfde als bij vrouwen. De biologische beschikbaarheid verminderde met ongeveer 40% als alendronaat een halfuur tot een uur vóór een standaardontbijt werd ingenomen.

De biologische beschikbaarheid was verwaarloosbaar bij inname van alendronaat tijdens of tot twee uur na een standaardontbijt. Koffie en sinaasappelsap verminderen de biologische beschikbaarheid met ongeveer 60% (zie rubriek 4.2).

Bij gezonde vrijwilligers veranderde oraal prednison (20 mg driemaal per dag gedurende vijf dagen) de biologische beschikbaarheid van alendronaat niet significant (gemiddelde toename van 20-44%).

Distributie

De eiwitbinding bedraagt ongeveer 78%. Preklinische studies wijzen op een verspreiding van alendronaat naar de weke weefsels en daarna een snelle redistributie naar het bot, waar het wordt gebonden of met de urine wordt uitgescheiden. Het distributievolume in de weke weefsels in evenwichtstoestand is minstens 28 liter (22-35 liter). De plasmaconcentratie van het geneesmiddel na toediening van een orale therapeutische dosis is lager dan de detectielimiet (< 5 ng/ml).

Biotransformatie

Er zijn geen metabolieten van alendronaat bekend.

Eliminatie

Ongeveer 50% van met ¹⁴C gemerkt alendronaat wordt binnen 72 uur via de urine uitgescheiden. Er wordt weinig of geen radioactiviteit teruggevonden in de feces. De rest slaat neer in botweefsel, waar het product inactief is. De renale klaring bedraagt 71 ml/minuut na toediening van een enkele dosis van 10 mg i.v. Binnen zes uur daalt de plasmaconcentratie met meer dan 95% na i.v. toediening. Daarna wordt alendronaat traag vrijgegeven uit het skelet. De geraamde halfwaardetijd is dus > 10 jaar.

Nierinsufficiëntie

Uit preklinisch onderzoek blijkt dat het geneesmiddel dat niet wordt afgezet in het bot snel wordt uitgescheiden via de urine. Na een chronische toediening van cumulatieve intraveneuze dosissen tot 35 mg/kg bij dieren werd geen verzadiging van de botopname aangetoond. Bij dieren vermindert de eliminatie van alendronaat via de nieren als de nierfunctie daalt. Dat werd niet onderzocht bij de mens, maar een grotere accumulatie van alendronaat in het bot is te verwachten bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Die gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit

bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Studies bij ratten hebben aangetoond dat toediening van alendronaat tijdens de zwangerschap gepaard ging met dystocie bij moederdieren tijdens de arbeid ten gevolge van hypocalciëmie. Studies bij ratten die hoge doses kregen, wezen op een verhoogde incidentie van onvolledige foetale verbening. De relevantie van die gegevens bij de mens is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Cellulose, microkristallijne
Lactosemonohydraat
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat
Povidon

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

Groene opake aluminium/PVC-blisterverpakkingen.

Polypropyleen tablettencontainer met polyethyleendop en een optioneel polyethyleen vulmiddel.

Grootte van de verpakkingen:

Blisterverpakkingen: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 en 250 tabletten*

Tablettencontainers: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 en 250 tabletten*

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Viatrix GX
Terhulpssteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

BE284015 (blisterverpakking)
BE284024 (tablettencontainer)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 mei 2006
Datum van laatste verlenging: 21 juli 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2023
Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2023